



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0137669
(43) 공개일자 2022년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/40 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/40 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-7028758
(22) 출원일자(국제) 2021년02월01일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년08월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/052249
(87) 국제공개번호 WO 2021/156171
국제공개일자 2021년08월12일

(30) 우선권주장
2001447.8 2020년02월03일 영국(GB)
2008022.2 2020년05월28일 영국(GB)

(71) 출원인
유씨비 바이오파마 에스알엘
벨기에 브뤼셀 1070 알레 더 라 러쉐르세 60

(72) 발명자
데디 니샤
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내
엘리엇 피터 찰스
영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **KLK5에 대한 항체**

(57) 요약

본 발명은 KLK5에 결합하여 이를 억제하는 항체, 및 이를 사용하여 KLK5 불균형에 의해 야기된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 억제성 항-KLK5 항체, 및 네더툰병, 아토피성 피부염 및 암의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

레이센 세페 프란스 로만

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

메이슨 셴

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

맥밀런 데이비드 제임스

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

네스 질리언 클레어

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

벵고 니콜로

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

레드헤드 마틴 앤서니

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

터너 엘리슨

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

타이슨 케리 루이스

영국 에스엘1 3더블유이 버크셔 슬러프 배스 로드
208 유씨비 셀텍 아이피디 내

명세서

청구범위

청구항 1

칼리크레인 5(KLK5)에 결합하는 단일클론 항체로서, 항체가 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하며,

- a. 가변 경쇄가 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- b. 가변 중쇄가 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 항체.

청구항 2

제1항에 있어서,

- a. 가변 경쇄가 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- b. 가변 중쇄가 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 10 또는 14 또는 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

- a. 가변 경쇄가 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- b. 가변 중쇄가 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 또는 인간화된 항체인 항체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 전체 길이 항체인 항체.

청구항 6

제5항에 있어서, 전체 길이 항체가 IgG1, IgG4 또는 IgG4P로부터 선택되는 항체.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, dAb 또는 V_H로부터 선택되는 항체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및/또는
- b. 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄

를 포함하는 항체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및/또는
- b. 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄

를 포함하는 항체.

청구항 10

제1항 내지 제6항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및
- b. 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄

를 포함하는 항체.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및
- b. 서열번호 112를 포함하는 중쇄

를 포함하는 항체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, KLK5가 서열번호 142 또는 143 또는 144를 포함하는 인간 KLK5 또는 서열번호 151을 포함하는 cyno KLK5인 항체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 142를 참조할 때, Leu212, Ser213, Gln214, Lys215, Arg216, Glu218, Asp219, Ala220, Pro222, Gly233, Pro269, Asn270 및 Pro272로 이루어진 균으로부터의 적어도 하나, 바람직하게는 적어도 2개 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 KLK5의 에피토프에 결합하는 항체.

청구항 14

제13항에 있어서, 에피토프가 X-선 결정학에 의해 특징규명되는 항체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. KLK5의 프로테아제 활성을 억제하거나 감소시키고/시키거나;
- b. KLK5가 LEKTI 또는 LEKTI의 단편에 결합될 때 KLK5에 결합하고/하거나;
- c. KLK5에의 결합에 대해 LEKTI 또는 LEKTI의 단편과 경쟁하지 않고/않거나;
- d. LEKTI 또는 LEKTI의 단편에 결합된 KLK5와 복합체를 형성하는 항체.

청구항 16

제15항에 있어서, LEKTI의 단편이 서열번호 145의 아미노산 1 내지 64를 포함하는 인간 LEKTI 도메인 5 또는 서

열번호 152의 아미노산 1 내지 71을 포함하는 LEKTI 도메인 8인 항체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 KLK5, 바람직하게는 서열번호 144를 포함하는 인간 KLK5, 및 사이노몰구스 원숭이(cyno) KLK5, 바람직하게는 서열번호 151을 포함하는 cyno KLK5에 결합하는 항체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 또는 cyno 칼리크레인 2(KLK2); 또는 인간 또는 cyno 칼리크레인 4(KLK4); 또는 인간 또는 cyno 칼리크레인 7(KLK7)에 결합하지 않는 항체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 항체와 KLK5와의 결합에 대해 경쟁하고,

a. KLK5와의 결합에 대해 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 항체를 교차차단하거나 이러한 항체에 의해 교차차단되거나;

b. 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 항체와 동일한 에피토프에 KLK5를 결합시키는 항체로서,

서열번호 38에 따른 서열에 대한 적어도 90% 동일성 또는 유사성을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하고/하거나; 서열번호 110에 따른 서열에 대한 적어도 90% 동일성 또는 유사성을 가진 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 항체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 21

제20항에 있어서,

a. 폴리뉴클레오타이드가 경쇄 가변 영역을 코딩하며, 폴리뉴클레오타이드는

i. 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47과 적어도 90% 동일하거나,

ii. 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47을 포함하거나,

iii. 본질적으로 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47로 이루어지거나; 또는

b. 폴리뉴클레오타이드가 중쇄 가변 영역을 코딩하며, 폴리뉴클레오타이드는

i. 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135와 적어도 90% 동일하거나,

ii. 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135를 포함하거나,

iii. 본질적으로 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135로 이루어지거나; 또는

c. 폴리뉴클레오타이드가 경쇄를 코딩하며, 폴리뉴클레오타이드는

i. 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49와 적어도 90% 동일하거나,

ii. 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49를 포함하거나,

iii. 본질적으로 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49로 이루어지거나; 또는

d. 폴리뉴클레오타이드가 중쇄를 코딩하며, 폴리뉴클레오타이드는

i. 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97

또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137과 적어도 90% 동일하거나,

ii. 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137을 포함하거나,

iii. 본질적으로 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137로 이루어지는 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 따른 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 클로닝 또는 발현 벡터.

청구항 23

a. 제20항 또는 제21항에 따른 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드, 또는

b. 제22항에 따른 하나 이상의 발현 벡터

를 포함하는 숙주 세포.

청구항 24

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 항체의 제조 방법으로서, 항체를 생성하기에 적합한 조건 하에서 제23항에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 숙주 세포에 의해 생성된 항체를 단리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 25

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 항체 및 1종 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제18항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 약학 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제18항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 질환의 치료에 사용하기 위한 항체 또는 약학 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 질환이 네더톤(Netherton) 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 항체.

청구항 29

제28항에 있어서, 질환이 네더톤 증후군인 항체.

청구항 30

제28항에 있어서, 질환이 아토피성 피부염인 항체.

청구항 31

환자에서 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 제25항에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 질환이 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암으로부터 선택되는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 질환이 네더톤 증후군인 항체.

청구항 34

제32항에 있어서, 질환이 아토피성 피부염인 항체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 KLK5에 결합하여 이를 억제하는 항체, 및 이를 사용하여 KLK5 조절이상에 의해 야기된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 항-KLK5 항체, 및 네더톤병(Netherton disease), 선천성 어린선과 같은 어린선, 아토피성 피부염 및 암의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 칼리크레인(kallikrein) 관련 펩티다제(KLK로서 알려짐)는 인간 게놈에서 프로테아제 코딩 유전자의 가장 큰 중단 없는 클러스터(염색체 19q13.4)에 의해 코딩된 15개의 고도로 보존된 트립신 또는 키모트립신 유사 세린 프로테아제의 단일 패밀리를 구성한다(Sotiropoulou G. et al., 2009; JBC 284:48, 32989-94).

[0003] KLK 단백질은 단백질분해 프로세싱되어 불활성 전구형태를 분비하는 불활성 예비-전구형태로서 합성된다. 그 후, 이러한 전구형태는 다른 KLK 또는 엔도펩티다제에 의한, 또는 KLK5의 경우와 같은 자가촉매 절단에 의한 그의 N-말단 전구펩타이드의 특이적 단백질분해성 제거에 의해 성숙 펩티다제로 활성화된다. KLK5는 트립신 유사 활성을 가진다. 이것은 이의 예비-전구형태에서 29개 아미노산 신호 펩타이드에 이어 37개 아미노산 활성화 펩타이드를 포함한다. 활성 성숙 형태는 프로테아제 활성을 담당하는 세린-프로테아제 도메인을 포함하는 성숙 효소를 포함하는 237개의 아미노산으로 구성된다(Michael I.P et al., 2005; JBC 280:15, 14628-35).

[0004] KLK5는 많은 조직들에서 발견되지만, 피부에서 가장 풍부하게 발견되는 듯하다. KLK5는 KLK7과 함께 피부의 상부 극돌기 및 과립 수준으로 발견되고, 이때 각질형성세포는 말기 분화를 겪고 각질층을 구축하는 각질세포에서 형질전환된다. 각질층은 외부 환경에 대한 장벽으로서 기능하고 박리 과정에 의해 탈락된 각질세포의 지속적인 교체를 통해 유지된다. KLK5는 전구 KLK7 및 다른 칼리크레인을 활성화시킬 수 있기 때문에, 박리에서의 그의 역할은 필수적이다.

[0005] 활성화 후, 성숙 KLK5는 *SPINK5* 유전자에 의해 코딩되는 내생성 억제제 림프상피 카잘형(Kazal-type) 억제제 (LEKTI)에 의해 불활성화된다(Chavans P et al., 2005; Nat Genet 37, 56-65). LEKTI는 KLK5와 긴밀한 복합체를 형성하는 15-도메인 세린 프로테아제 억제제 도메인을 함유한다. pH의 변화는 복합체로부터 활성 KLK5를 방출하는 산성 pH와의 이 긴밀한 상호작용을 좌우한다(Deraison C et al. 2007; Mol Biol Cell 18 3607-19).

[0006] *SPINK5* 유전자의 기능 상실 돌연변이는 심각한 염증, 피부 스케일링, 상승된 IgE 수준 및 지속적인 알레르기성 증상발현을 동반하는 어린선 특징을 특징으로 하는 희귀 상염색체 열성 피부 질환인 네더톤 증후군을 야기한다(Hovnanian A. 2013; Cell Tissue Res 351 289-300). 표피 프로테아제 과다활성에 부차적인 LEKTI의 결핍은 데스모글레인(desmoglein) 및 데스모좀(desmosome)에 대한 KLK5 활성화에 의해 야기된 각질층 탈착을 야기하고, 이 탈착은 아토피성 피부염 유사 병변을 야기하는 다양한 알레르겐들에 대한 높은 투과성에 유리하다. KLK7에 대한 KLK5 활성화는 알레르겐 및 미생물 침투 및 IL-1베타 생성으로 이어지는 결합 있는 피부 장벽에도 기여한다.

[0007] *SPINK5*^{-/-} 마우스는 질환의 피부 측면과 염증 측면을 복제하는 네더톤 증후군을 매우 연상시키는 표현형을 재현한다(Yant T et al.; 2004, Genes Dev 18 2354-58). 네더톤 증후군 환자로부터의 *SPINK5*^{-/-} 표피는 KLK5-PAR2-TSLP(흉선 간질 림포포이에틴) 축을 포함하는 전구염증 및 전구신호전달 경로의 활성화를 유지하는 것으로 보이는 반대되지 않는 KLK5 및 KLK7 프로테아제 활성을 나타낸다. *SPINK5*^{-/-} 마우스 및 *KLK5*^{-/-} 마우스 둘 다에서,

KLK5 녹아웃은 LEKTI 녹아웃의 이러한 피부 증상발현을 교정하기에 충분하였고, 이는 피부 항상성에 있어서 KLK5의 중요한 역할을 예증한다.

[0008] 최근, 여러 연구는 아토피성 피부염(AD)과, LEKTI의 비정상적인 변이체가 발현되는 LEKTI 다형성 사이의 유전적 연관성을 보고하였다(Hovnanian A. 2013; Cell Tissue Res 351 289-300).

[0009] 현재까지, KLK7 억제제는 임상 개발되고 있지만 KLK5 특이적 요법은 존재하지 않는다. SPINK5 렌티바이러스 또는 아데노바이러스 벡터에 의한 유전자 추가 및 유전적으로 교정된 환자 각질형성세포의 자가 이식을 포함하는, LEKTI의 교체를 목적으로 하는 다른 접근법이 추구되어 왔다(Di WL. et al.; 2011, Mol Ther 19 408-16).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 따라서, KLK5의 조절이상과 관련되어 있거나 이에 의해 야기되는 질환에서 치료 효과를 발휘할 수 있는 KLK5 억제제를 목적으로 하는 수동 면역 요법과 같은 항-KLK5 요법이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 하기 실시양태에 따른 억제성 항-KLK5 항체를 제공함으로써 상기 확인된 필요를 해결한다.

[0012] 실시양태 1: 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하는 단일클론 항체로서, 항체가 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하며,

[0013] a. 가변 경쇄가 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;

[0014] b. 가변 중쇄가 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 항체.

[0015] 실시양태 2: 실시양태 1에 있어서,

[0016] a. 가변 경쇄가 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;

[0017] b. 가변 중쇄가 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 10 또는 14 또는 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 항체.

[0018] 실시양태 3: 실시양태 1 또는 2에 있어서,

[0019] a. 가변 경쇄가 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;

[0020] b. 가변 중쇄가 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 항체.

[0021] 실시양태 4: 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 키메라 또는 인간화된 항체인 항체.

[0022] 실시양태 5: 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 전체 길이 항체인 항체.

[0023] 실시양태 6: 실시양태 5에 있어서, 전체 길이 항체가 IgG1, IgG4 또는 IgG4P로부터 선택되는 항체.

[0024] 실시양태 7: 실시양태 1 내지 4 중 어느 한 실시양태에 있어서, Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, dAb 또는 V_H로부터 선택되는 항체.

[0025] 실시양태 8: 실시양태 1 내지 7 중 어느 한 실시양태에 있어서,

[0026] a. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및/또는

[0027] b. 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또

는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄

- [0028] 를 포함하는 항체.
- [0029] 실시양태 9: 실시양태 1 내지 8 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0030] a. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및/또는
- [0031] b. 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄
- [0032] 를 포함하는 항체.
- [0033] 실시양태 10: 실시양태 1 내지 6 또는 8 또는 9 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0034] a. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및
- [0035] b. 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0036] 를 포함하는 항체.
- [0037] 실시양태 11: 실시양태 1 내지 8 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0038] a. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및
- [0039] b. 서열번호 112를 포함하는 중쇄
- [0040] 를 포함하는 항체.
- [0041] 실시양태 12: 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, KLK5가 서열번호 142 또는 143 또는 144를 포함하는 인간 KLK5 또는 서열번호 151을 포함하는 cyno KLK5인 항체.
- [0042] 실시양태 13: 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 서열번호 142를 참조할 때 Leu212, Ser213, Gln214, Lys215, Arg216, Glu218, Asp219, Ala220, Pro222, Gly233, Pro269, Asn270 및 Pro272로 이루어진 군 으로부터의 적어도 하나, 바람직하게는 적어도 2개 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 KLK5의 에피토프에 결합하는 항체.
- [0043] 실시양태 14: 실시양태 13에 있어서, 에피토프가 X-선 결정학에 의해 특징규명되는 항체.
- [0044] 실시양태 15: 실시양태 1 내지 14 중 어느 한 실시양태에 있어서,
- [0045] a. KLK5의 프로테아제 활성을 억제하거나 감소시키고/시키거나;
- [0046] b. KLK5가 LEKTI 또는 LEKTI의 단편에 결합될 때 KLK5에 결합하고/하거나;
- [0047] c. KLK5에의 결합에 대해 LEKTI 또는 LEKTI의 단편과 경쟁하지 않고/않거나;
- [0048] d. LEKTI 또는 LEKTI의 단편에 결합된 KLK5와 복합체를 형성하는 항체.
- [0049] 실시양태 16: 실시양태 15에 있어서, LEKTI의 단편이 서열번호 145의 아미노산 1 내지 64를 포함하는 인간 LEKTI 도메인 5 또는 서열번호 152의 아미노산 1 내지 71을 포함하는 LEKTI 도메인 8인 항체.
- [0050] 실시양태 17: 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 KLK5, 바람직하게는 서열번호 144를 포함하 는 인간 KLK5, 및 사이노몰구스 원숭이(cyno) KLK5, 바람직하게는 서열번호 151을 포함하는 cyno KLK5에 결합하 는 항체.
- [0051] 실시양태 18: 상기 실시양태들 중 어느 한 실시양태에 있어서, 인간 또는 cyno 칼리크레인 2(KLK2); 또는 인간 또는 cyno 칼리크레인 4(KLK4); 또는 인간 또는 cyno 칼리크레인 7(KLK7)에 결합하지 않는 항체.
- [0052] 실시양태 19: 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 항체와 KLK5에의 결합에 대해 경쟁하고,
- [0053] a. KLK5에의 결합에 대해 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 항체를 교차차단하거나 이러한 항체 에 의해 교차차단되거나;

- [0054] b. 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 항체와 동일한 에피토프에서 KLK5에 결합하는 항체로서,
- [0055] 서열번호 38에 따른 서열에 대한 적어도 90% 동일성 또는 유사성을 가진 중쇄 가변 영역을 포함하고/하거나; 서열번호 110에 따른 서열에 대한 적어도 90% 동일성 또는 유사성을 가진 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0056] 실시양태 20: 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 항체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드.
- [0057] 실시양태 21: 실시양태 20에 있어서,
- [0058] a. 경쇄 가변 영역을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드로서,
- [0059] i. 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47과 적어도 90% 동일하거나,
- [0060] ii. 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47을 포함하거나,
- [0061] iii. 본질적으로 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47로 이루어진 단리된 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0062] b. 중쇄 가변 영역을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드로서,
- [0063] i. 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135와 적어도 90% 동일하거나,
- [0064] ii. 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135를 포함하거나,
- [0065] iii. 본질적으로 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135로 이루어진 단리된 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0066] c. 경쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드로서,
- [0067] i. 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49와 적어도 90% 동일하거나,
- [0068] ii. 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49를 포함하거나,
- [0069] iii. 본질적으로 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49로 이루어진 단리된 폴리뉴클레오타이드; 또는
- [0070] d. 중쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드로서,
- [0071] i. 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137과 적어도 90% 동일하거나,
- [0072] ii. 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137을 포함하거나,
- [0073] iii. 본질적으로 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137로 이루어진 단리된 폴리뉴클레오타이드.
- [0074] 실시양태 22: 실시양태 20 또는 21에 따른 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 클로닝 또는 발현 벡터.
- [0075] 실시양태 23: a. 실시양태 20 또는 21에 따른 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드, 또는
- [0076] b. 실시양태 22에 따른 하나 이상의 발현 벡터
- [0077] 를 포함하는 숙주 세포.
- [0078] 실시양태 24: 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 항체를 제조하는 방법으로서, 항체를 생성하기에 적합한 조건 하에서 실시양태 23에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 숙주 세포에 의해 생성된 항체를 단리하는 단계를 포함하는 방법.
- [0079] 실시양태 25: 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 항체 및 1종 이상의 약학적으로 허용되는 담체,

부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

- [0080] 실시양태 26: 실시양태 1 내지 18 및 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, 치료에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 약학 조성물.
- [0081] 실시양태 27: 실시양태 1 내지 18 및 25 중 어느 한 실시양태에 있어서, KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 질환의 치료에 사용하기 위한 항체 또는 약학 조성물.
- [0082] 실시양태 28: 실시양태 27에 있어서, 질환이 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 항체.
- [0083] 실시양태 29: 실시양태 28에 있어서, 질환이 네더톤 증후군인 항체.
- [0084] 실시양태 30: 실시양태 28에 있어서, 질환이 아토피성 피부염인 항체.
- [0085] 실시양태 31: 환자에서 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법으로서, 실시양태 1 내지 18 중 어느 한 실시양태에 따른 항체 또는 실시양태 25에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0086] 실시양태 32: 실시양태 31에 있어서, 질환이 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암으로부터 선택되는 방법.
- [0087] 실시양태 33: 실시양태 32에 있어서, 질환이 네더톤 증후군인 항체.
- [0088] 실시양태 34: 실시양태 32에 있어서, 질환이 아토피성 피부염인 항체.

도면의 간단한 설명

- [0089] **도 1.** 항체 10273을 사용한, KLK5 자극 각질형성세포로부터의 IP-1 방출의 억제. 토끼 항체 10273의 존재 또는 부재 하에서 각질형성세포를 KLK5로 자극한 후 배양 배지로 방출된 IP-1의 양을 측정하였다. 항체 10273은 IP-1의 방출을 억제한 반면, 이소타입 대조군 Ab는 억제 효과를 보이지 않았다.
- 도 2.** K_{obs} 값을 항체 10273 및 LEKTI-D5 Fc 단백질에 대한 기질 농도에 대해 작도하였다. 표시된 데이터는 2 nM Ab 10273 및 2 nM LEKTI D5 Fc에 대한 데이터이다. 기울기는 항체 10273이 비경쟁적 억제제인 반면, LEKTI 단백질이 경쟁적 억제제임을 보여준다.
- 도 3.** 크기 배제 크로마토그래피. 패널 A 및 B는 인간 KLK5 단독(실선), 토끼 Fab 항체 10273 단독(점선), 인간 KLK5 + LEKTI- D5 Fc(긴 파선; 패널 A) 또는 인간 KLK5 + LEKTI D8 Fc(긴 파선; 패널 B) 및 인간 KLK5 + LEKTI D5 Fc + 토끼 Fab 항체 10273(짧은 파선, 패널 A) 또는 인간 KLK5 + LEKTI D8 Fc + 토끼 Fab 항체 10273(짧은 파선, 패널 B)의 용출 프로파일을 보여준다.
- 도 4.** A: 도 3A에 표시된 SEC로부터의 피크 분획의 SDS-PAGE. 라인 1, MW 마커, 라인 2 및 3, 이원 KLK5+LEKTI D5 복합체의 분획, 라인 4 및 5, 삼원 KLK5+LEKTI D5 + 토끼 Fab 항체 10273 복합체의 피크 분획. B: 도 3b에 표시된 SEC로부터의 피크 분획의 SDS-PAGE. 라인 1, MW 마커, 라인 2 및 3, 이원 KLK5 + LEKTI D8 복합체의 피크 분획, 라인 4 및 5, 삼원 KLK5 + LEKTI D8 + 토끼 Fab 항체 10273 복합체의 피크 분획.
- 도 5.** X-선 결정학 연구를 위해 생성된 KLK5의 SDS-PAGE. 라인 M, MW 마커. 라인 1, 키푸넨신(kifunensine)(kif)의 존재 하에서 성장된 배양물로부터 정제된 인간 KLK5. 라인 2, 키푸넨신 배양물로부터 정제되고 엔도글리코시다제 H(Endo H)로 처리된 인간 KLK5.
- 도 6.** 토끼 Fab 항체 10273과 복합체를 형성한 인간 KLK5 에피토프의 도식적 표현. Fab 중쇄 및 경쇄는 밑그림으로 각각 어두운 투명 및 밝은 투명 표면으로 표시되어 있다. 항체 10273에 의해 결합된 인간 KLK5의 에피토프를 형성하는 잔기 Leu212(163), Ser213(164), Gln214(165), Lys215(166), Arg216(167), Glu218(169), Asp219(170), Ala220(171), Pro222(173), Gly233(184), Pro269(223), Asn270(224) 및 Pro272(226)는 검정색 막대로서 도시되어 있다.
- 도 7.** 토끼 Fab 항체 10236 및 10273과 복합체를 형성한 인간 KLK5의 결정 구조의 양 방향. 인간 KLK5는 리본 표시로서 표시되어 있고, 토끼 Fab 항체 10236 및 10273은 고체 표면으로서 표시되어 있다.
- 도 8.** 항체 10273의 토끼 가변 경쇄 서열의 인간화. 이식편 10273gL2, 10273gL2 Q1R, 10273gL2 Q1K 및 10273gL2 Q1H는 수용자 프레임워크로서 IGKV1D-13 인간 생식세포계열을 사용하는 항체 10273의 토끼 가변 경쇄

의 인간화된 이식편이다. CDR은 볼드체/밑줄로 표시되어 있다. 전체 pI의 증가를 유발하는 CDRL1의 돌연변이는 볼드체/밑줄로 표시되어 있고 강조되어 있다: Q1R, Q1K 또는 Q1H.

도 9. 항체 10273의 토끼 가변 중쇄 서열의 인간화. 이식편 10273gH1, gH4, gH5, gH8, gH10 및 gH11은 수용자 프레임워크로서 IGHV3-66 인간 생식세포계열을 사용하는 가변 중쇄를 사용하는 항체 10273의 토끼 가변 중쇄의 인간화된 이식편이다. CDR은 볼드체/밑줄로 표시되어 있다. 공여자 잔기는 볼드체/이탤릭체로 표시되어 있고 회색 음영으로 처리되어 있다: V24, I48, G49, K71, S73 및 V78. 잠재적 DP 가수분해 부위를 제거하거나(D116E) pI를 증가시키는(D116N) CDR-H3의 돌연변이는 볼드체/밑줄로 표시되고 강조되어 있다.

도 10. 항체 10273의 인간화된 이식편에 의한 인간 KLK5의 억제. Ab 10273의 인간화된 이식편 변이체들을 어세 이하에, 이들이 KLK5 활성을 억제하는 정도를 측정하였다. 실시예 8에 기재된 바와 같이 퍼센트 억제 값을 계산하고 데이터를 작도하였다. No Inh = 억제제 없음; No Sub = 기질 없음; No Enz = 효소 없음.

도 11. 상이한 조성과 pH의 두 완충제에서 항체 10273의 인간화된 이식편의 응집 안정성에 대한 볼텍싱의 효과.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0090] 본 개시내용은 지금부터 특정 비제한적 측면 및 이의 실시양태, 및 특정 도면 및 예와 관련하여 기재될 것이다.
- [0091] 달리 표시되어 있지 않은 한, 기술 용어는 그의 통상의 의미로 사용된다. 특정 의미가 특정 용어에 전달되는 경우, 용어의 정의는 그 용어가 사용되는 맥락에서 제공될 것이다.
- [0092] 용어 "포함하는"이 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 경우, 이것은 다른 요소를 배제하지 않는다. 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "로 이루어지는(로 구성된다)"은 용어 "를 포함하는"의 바람직한 실시양태인 것으로 간주된다.
- [0093] 다른 것이 구체적으로 언급되지 않은 한, 단수 명사를 언급할 때 부정관사 또는 정관사가 사용되는 경우, 이것은 그 명사의 복수형을 포함한다.
- [0094] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 획득하는 것을 의미한다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 관점에서 예방적일 수 있고/있거나, 질환 및/또는 질환에 기인할 수 있는 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치유의 관점에서 치료적일 수 있다. 따라서, 치료는 포유동물, 특히 인간에서 질환의 임의의 치료를 포함하고, (a) 질환에 취약할 수 있으나 아직 질환을 가진 것으로서 진단되지 않은 대상체에서 질환이 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환을 억제하는 것, 즉 그의 발생을 저지하는 것; 및 (c) 질환을 경감시키는 것, 즉 질환의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.
- [0095] "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 포유동물 또는 다른 대상체에게 투여될 때 질환에 대한 이러한 치료를 생성하기에 충분한 항-알파 시누클레인 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 항-알파 시누클레인 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 질환 및 이의 중증도, 및 치료될 대상체의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0096] 용어 "단리된"은 본 명세서 전체에 걸쳐, 경우에 따라 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리뉴클레오타이드가 자연에서 발생할 수 있는 물리적 환경과 상이한 물리적 환경에 존재함을 의미한다.
- [0097] 본 발명의 제1 측면에서, 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하는 항체로서, 단일클론 항체가 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하며,
- [0098] a. 가변 경쇄가 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- [0099] b. 가변 중쇄가 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0100] 칼리크레인 5(KLK5, KLK-L2, SCTE 또는 임의의 다른 알려진 동의어)는 트립신 유사 활성을 가진다. 이것은 예비-전구형태로 발견되며 생물정보학 도구 SignalP 5.0(<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/index.php>)에 따른 29개 아미노산 신호 펩타이드에 이어 37개 아미노산 전구펩타이드 서열을 포함한다. 전구펩타이드의 절단은 세틴-프로테아제의 전형적인 촉매 트라이어드(triad) 잔기를 가진 활성 부위를 보유하는 237개 아미노산으로 구

성된 활성 성숙 효소를 생성한다(Michael I.P et al., 2005; JBC 280:15, 14628-35).

- [0101] 달리 특정되어 있지 않은 한, 용어 KLK5는 임의의 천연 예비형태 및 전구형태(즉, 신호 서열 및 활성화 펩타이드를 포함하는 프로세싱되지 않은 KLK5), 대안적 스플라이싱 또는 천연 변이체, 돌연변이체 및 다른 종(마우스, 사이노물구스 원숭이 등)의 KLK5, 및 활성 KLK5(자가절단 또는 다른 방식으로부터 생성됨)를 지칭한다. 인간 KLK5가 특정될 때, 인간 KLK5는 서열번호 144로 제공된 서열(활성 인간 KLK5)을 포함한다. 본원에서 언급된 다른 KLK5 서열은 서열번호 143(신호 서열을 결여하는 인간 KLK5 전구형태) 또는 서열번호 142(신호 및 전구펩타이드 서열을 가진 전체 길이 인간 KLK5), Uniprot Q9Y337에 상응하는 서열, 또는 (서열번호 142을 참조할 때) 위치 55 및 153에서 돌연변이를 포함하는 천연 변이체를 포함한다. 이 돌연변이의 예는 잔기 55에서 Arg로의 Gly의 돌연변이 변화(G55R)를 갖고/갖거나 잔기 153에서 Asn으로의 Asp의 변화(D153N)를 가진 서열번호 142에 따른 잔기 23 내지 293을 포함하는 인간 KLK5를 포함한다.
- [0102] 본 발명에 따른 항체는 단일클론 항체이다. 단일클론 항체는 당분야에 공지되어 있는 임의의 방법, 예컨대, 하이브리도마 기법(Kohler & Milstein, 1975, Nature, 256:495-497), 트리오마 기법, 인간 B 세포 하이브리도마 기법(Kozbor et al., 1983, Immunology Today, 4:72) 및 EBV-하이브리도마 기법(Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, pp77-96, Alan R Liss, Inc., 1985)에 의해 제조될 수 있다.
- [0103] 본 발명에 사용하기 위한 항체는 예를 들어, 문헌[Babcock, J. et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(15):7843-78481]; 국제 특허출원 공개 제W092/02551호, 제W02004/051268호 및 제W02004/106377호에 기재된 방법으로 특정 항체의 생성을 위해 선택되는 단일 림프구로부터 생성된 면역글로불린 가변 영역 cDNA를 클로닝하고 발현시켜 단일 림프구 항체 방법을 이용함으로써 생성될 수도 있다.
- [0104] 한 실시양태에서, 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하는 항체는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 10 또는 14 또는 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄를 포함한다.
- [0105] 한 바람직한 실시양태에서, 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하는 항체는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄를 포함한다.
- [0106] 본 발명에 따른 항체는 중쇄로부터 3개의 상보성 결정 영역(CDR) 및 경쇄로부터 3개의 CDR을 포함한다. 일반적으로, CDR은 프레임워크에 있고 함께 가변 영역을 형성한다. 통상적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄 가변 영역에 있는 CDR은 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3으로서 지칭되고, 경쇄 가변 영역에 있는 CDR은 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3으로서 지칭된다. 이들은 각각의 쇄의 N-말단에서 C-말단 방향으로 순차적으로 넘버링된다.
- [0107] CDR은 통상적으로 카바트 연구진(Kabat et al.)에 의해 고안된 시스템에 따라 넘버링된다. 이 시스템은 문헌 [Kabat et al., 1991, in Sequences of Proteins of Immunological Interest, Department of Health and Human Services, NIH, USA(이하 "(상기) 문헌[Kabat et al.]")에 기재되어 있다. 달리 표시되어 있는 경우를 제외하고, 이 넘버링 시스템이 본 명세서에서 사용된다.
- [0108] 카바트 잔기 표기는 항상 아미노산 잔기의 선형 넘버링에 직접적으로 상응하지는 않는다. 실제 선형 아미노산 서열은 기본 가변 도메인 구조의 구조적 구성요소인 프레임워크 또는 상보성 결정 영역(CDR)의 단축 또는 이러한 구성요소 내로의 삽입에 상응하는, 엄격한 카바트 넘버링보다 더 적거나 더 많은 아미노산을 함유할 수 있다. 주어진 항체에 대한 잔기의 정확한 카바트 넘버링은 "표준" 카바트 넘버링된 서열을 가진 항체의 서열에서 상동성 잔기의 정렬에 의해 결정될 수 있다.
- [0109] 중쇄 가변 도메인의 CDR은 카바트 넘버링 시스템에 따라 잔기 31 내지 35(CDR-H1), 잔기 50 내지 65(CDR-H2) 및 잔기 95 내지 102(CDR-H3)에 위치한다. 그러나, 초티아(Chothia)(Chothia, C. and Lesk, A.M. J. Mol. Biol., 196, 901-917 (1987))에 따르면, CDR-H1에 해당하는 루프는 잔기 26부터 잔기 32까지 걸쳐 있다. 따라서, 달리 표시되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 'CDR-H1'은 카바트 넘버링 시스템과 초티아의 위상학적 루프 정의의 조합에 의해 기재될 때 잔기 26 내지 35를 지칭하기 위한 것이다.
- [0110] 경쇄 가변 도메인의 CDR은 카바트 넘버링 시스템에 따라 잔기 24 내지 34(CDR-L1), 잔기 50 내지 56(CDR-L2) 및 잔기 89 내지 97(CDR-L3)에 위치한다.
- [0111] CDR 루프 이외에, 프레임워크 3(FR3)에 의해 형성된 네 번째 루프가 CDR-2(CDR-L2 또는 CDR-H2)와 CDR-3(CDR-L3 또는 CDR-H3) 사이에 존재한다. 카바트 넘버링 시스템은 프레임워크 3을 중쇄의 위치 66 내지 94 및 경쇄의

위치 57 내지 88로서 정의한다.

- [0112] 본 개시내용의 맥락에서 사용된 용어 '항체'는 전체 항체 및 이의 기능적 활성 단편, 즉 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인을 함유하는 분자(항원 결합 단편으로서도 지칭됨)를 포함한다. 문맥이 달리 표시하지 않은 한, 항체와 관련하여 본원에 기재된 특징은 항원 결합 단편에도 적용된다. 항체는 단일클론성, 다가, 다중 특이적, 이중특이적, 완전 인간, 인간화된 또는 키메라 항체일 수 있다(또는 이들로부터 유래할 수 있다).
- [0113] "면역글로불린(Ig)"으로서도 알려진 전체 항체는 일반적으로 온전한 또는 전체 길이 항체, 즉 어셈블링되어 특징적인 Y형 3차원적 구조를 정의하는, 디설파이드 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄와 2개의 경쇄의 요소들을 포함하는 항체를 의미한다. 고전적인 천연 전체 항체는 한 유형의 항원에 결합한다는 점에서 단일특이적이고, 2개의 독립적인 항원 결합 도메인을 가진다는 점에서 2가이다. 용어 "온전한 항체", "전체 길이 항체" 및 "전체 항체"는 본원에서 정의된 Fc 영역을 포함하는, 천연 항체 구조와 유사한 구조를 가진 단일특이적 2가 항체를 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다.
- [0114] 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로서 약칭됨), 및 Ig 클래스에 따라 3개의 불변 도메인 CH1, CH2 및 CH3 또는 4개의 불변 도메인 CH1, CH2, CH3 및 CH4로 구성된 중쇄 불변 영역(CH)으로 구성된다. Ig 또는 항체의 "클래스"는 불변 영역의 유형을 지칭하고 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM을 포함하고, 이들 중 몇몇은 서브클래스, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4로 더 나뉠 수 있다. 항체의 불변 영역은 면역 시스템의 다양한 세포(예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 비롯한 숙주 조직 또는 인자와 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다.
- [0115] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "불변 영역(들)" 또는 "불변 도메인(들)"은 가변 영역의 외부에 있는 항체의 도메인(들)을 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다. 불변 도메인은 동일한 이소타입의 모든 항체들에서 동일하지만 이소타입마다 상이하다. 전형적으로, 중쇄의 불변 영역은 N 말단부터 C 말단까지 3개 또는 4개의 불변 도메인을 포함하는 CH1-힌지-CH2-CH3-임의적으로 CH4에 의해 형성된다.
- [0116] 존재하는 경우, 본 발명의 항체 분자의 불변 영역 도메인은 항체의 제안된 기능, 특히 필요할 수 있는 이펙터 기능을 고려하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 불변 영역 도메인은 인간 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM 도메인일 수 있다. 특히, 인간 IgG 불변 영역 도메인, 특히 항체가 치료적 용도를 위한 것이고 항체 이펙터 기능이 요구될 때 IgG1 및 IgG3 이소타입이 사용될 수 있다. 대안적으로, 항체가 치료 목적을 위한 것이고 항체 이펙터 기능이 요구되지 않을 때 IgG2 및 IgG4 이소타입이 사용될 수 있다. 이 불변 영역 도메인들의 서열 변이체도 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 위치 241에서 세린(카바트 넘버링 시스템에 따라 넘버링됨)이 문헌 [Angal et al. (Angal et al., 1993)]에 기재된 바와 같이 프롤린으로 바뀐 IgG4. SDS-PAGE 분석 동안 관찰된 바와 같이 키메라 마우스/인간(IgG4) 항체의 불균질성을 없애는 단일 아미노산 치환(Mol Immunol 30, 105-108)이 사용될 수 있다. 이것은 본원에서 IgG4P로서 지칭된다. 이 단일 아미노산 치환은 IgG4 분자의 중쇄가 교환되어 키메라 분자를 생성하는 천연 성향을 방해한다.
- [0117] "Fc 영역", "Fc 단편" 또는 간단히 "Fc"는 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인을 제외한 항체의 불변 영역을 포함하는 항체의 C-말단 영역을 지칭하기 위해 교환 가능하게 사용된다. 따라서, Fc는 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 2개의 불변 도메인인 CH2 및 CH3, 또는 IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 도메인, 및 이들 도메인의 N-말단에 있는 유연한 힌지를 지칭한다. 인간 IgG1 중쇄 Fc 영역은 그의 카르복실 말단에서 잔기 C226을 포함하는 것으로 본원에서 정의되고, 이때 넘버링은 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따른다. 인간 IgG1의 경우, 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따라 하부 힌지는 위치 226 내지 236을 지칭하고, CH2 도메인은 위치 237 내지 340을 지칭하고, CH3 도메인은 위치 341 내지 447을 지칭한다. 다른 면역글로불린의 상응하는 Fc 영역은 서열 정렬에 의해 확인될 수 있다.
- [0118] 본 개시내용의 맥락에서, 존재하는 경우, 불변 영역 또는 Fc 영역은 상기 정의된 바와 같이 천연일 수 있거나, 이것이 기능성 FcR 결합 도메인, 바람직하게는 기능성 FcRn 결합 도메인을 포함하는 한, 다양한 방식으로 변형될 수 있다. 바람직하게는, 변형된 불변 영역 또는 Fc 영역은 기능 및/또는 약동학의 개선을 유발한다. 변형은 Fc 단편의 특정 부분의 결실을 포함할 수 있다. 변형은 항체의 생물학적 성질에 영향을 미칠 수 있는 다양한 아미노산 치환을 추가로 포함할 수 있다. FcRn 결합을 증가시킴으로써 생체내 반감기를 증가시키는 돌연변이도 존재할 수 있다. 변형은 항체의 글리코실화 프로파일의 변형을 추가로 포함할 수 있다. 천연 Fc 단편은 위치 297에서 아스파라긴 잔기(Asn297)에 결합된 N-글리칸이 2개의 중쇄 각각에 존재하는 CH2 도메인에서 글리코실화된다. 본 개시내용의 맥락에서, 항체는 당변형될 수 있고, 즉 특정 글리코실화 프로파일을 갖도록 조작될 수

있고, 이것은 예를 들어, 개선된 성질, 예를 들어, 개선된 이펙터 기능 또는 개선된 혈청 반감기로 이어진다.

- [0119] 항체의 항원 결합 단편은 단일쇄 항체(예를 들어, scFv 및 dsscFv), Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 단일 도메인 항체 또는 나노바디(예를 들어, VH 또는 VL, 또는 VHH 또는 VNAR)를 포함한다. 본 발명에 사용하기 위한 다른 항체 단편은 국제 특허 출원 공개 제W02011/117648호, 제W02005/003169호, 제W02005/003170호 및 제W02005/003171호(이들은 모두 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 Fab 및 Fab' 단편을 포함한다.
- [0120] 이 항체 단편을 생성하고 제조하는 방법은 당분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Verma et al., 1998, Journal of Immunological Methods, 216, 165-181] 참조).
- [0121] 본원에서 사용된 전형적인 "Fab' 단편" 또는 "Fab'"는 중쇄와 경쇄 쌍을 포함하고, 이때 중쇄는 가변 영역 VH, 불변 도메인 CH1 및 천연 또는 변형된 힌지 영역을 포함하고, 경쇄는 가변 영역 VL 및 불변 도메인 CL을 포함한다. 본 개시내용에 따른 Fab'의 이량체는 F(ab')₂를 생성하고, 이때 이량체화는 예를 들어, 힌지를 통한 이량체화될 수 있다.
- [0122] 본원에서 사용된 용어 "단일 도메인 항체"는 단일 단량체성 가변 항체 도메인으로 구성된 항체 단편을 지칭한다. 단일 도메인 항체의 예는 VH 또는 VL 또는 VHH 또는 V-NAR을 포함한다.
- [0123] "Fv"는 2개의 가변 도메인, 예를 들어, 협력 가변 도메인, 예컨대, 동족 쌍 또는 친화성 성숙된 가변 도메인, 즉 VH 및 VL 쌍을 지칭한다.
- [0124] 본원에서 사용된 "단일쇄 가변 단편" 또는 "scFv"는 VH 가변 도메인과 VL 가변 도메인 사이의 펩타이드 링커에 의해 안정화된 단일쇄 가변 단편을 지칭한다.
- [0125] 본원에서 사용된 "디설파이드 안정화된 단일쇄 가변 단편" 또는 "dsscFv"는 VH 가변 도메인과 VL 가변 도메인 사이의 펩타이드 링커에 의해 안정화되고 VH와 VL 사이의 도메인간 디설파이드 결합도 포함하는 단일쇄 가변 단편을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Weatherill et al., Protein Engineering, Design & Selection, 25 (321-329), 2012], 국제 특허출원 공개 제W02007109254호 참조).
- [0126] 가변 도메인 VH와 VL 사이의 디설파이드 결합은 하기 나열된 잔기들 중 2개의 잔기 사이에 있다(문맥이 달리 표시하지 않은 한, 하기 목록에서 카바트 넘버링이 사용됨)(Protein Science 6, 781-788 Zhu et al (1997); Weatherill et al., Protein Engineering, Design & Selection, 25 (321-329), 2012; J Biochem. 118, 825-831 Luo et al (1995); FEBS Letters 377 135-139 Young et al (1995); Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 90 pp.7538-7542 Brinkmann et al (1993); Proteins 19, 35-47 Jung et al (1994) Biochemistry 29 1362-1367; Glockshuber et al (1990)). 카바트 넘버링이 언급될 때마다, 관련 참고자료는 문헌[Kabat et al., 1991 (5th edition, Bethesda, Md.), in Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA]이다.
- [0127] • VH37 + VL95C;
- [0128] • VH44 + VL100;
- [0129] • VH44 + VL105;
- [0130] • VH45 + VL87;
- [0131] • VH55 + VL101;
- [0132] • VH100 + VL50;
- [0133] • VH100b + VL4
- [0134] • VH98 + VL46;
- [0135] • VH101 + VL46;
- [0136] • VH105 + VL43,

- [0137] • VH106 + VL57; 및
- [0138] 분자에 위치한 가변 영역 쌍에서 이들에 상응하는 위치 또는 위치들.
- [0139] 본원에서 사용된 용어 "항체"는 1가, 즉 하나의 항원 결합 도메인만을 포함하는 항체(예를 들어, "절반 항체"로서도 지칭되는, 상호연결된 전체 길이 중쇄 및 전체 길이 경쇄를 포함하는 1-아암 항체)도 포괄한다.
- [0140] 용어 "항체"는 다중특이성을 포함하는 다가 항체, 예를 들어, 이중특이적 또는 삼중특이적 또는 다중특이적 항체도 포괄한다.
- [0141] 본원에서 사용된 "다중특이적" 또는 "다중특이적 항체"는 적어도 2개의 결합 도메인, 즉 2개 이상의 결합 도메인, 예를 들어, 2개 또는 3개의 결합 도메인을 가진, 본원에 기재된 항체를 지칭하고, 이때 적어도 2개의 결합 도메인은 동일한 항원 상의 2개의 상이한 항원 또는 2개의 상이한 에피토프에 독립적으로 결합한다(다중파라토프성으로서도 지칭됨). 다중특이적 항체는 일반적으로 각각의 특이성(항원)에 대해 1가이다. 본원에 기재된 다중특이적 항체는 1가 및 다가, 예를 들어, 2가, 3가, 4가 다중특이적 항체를 포괄한다.
- [0142] 본원에서 사용된 "항원 결합 도메인"은 표적 항원과 특이적으로 상호작용하는 항체의 부분을 지칭하고, 이 부분은 하나 이상의 가변 도메인의 일부 또는 전부, 예를 들어, 한 쌍의 가변 도메인 VH 및 VL의 일부 또는 전부를 포함한다. 결합 도메인은 단일 도메인 항체를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 각각의 결합 도메인은 1가이다. 바람직하게는, 각각의 결합 도메인은 1개 이하의 VH 및 1개의 VL을 포함한다.
- [0143] 다양한 다중특이적 항체 포맷이 당분야에 공지되어 있다. 다양한 분류가 제안되었으나, 다중특이적 IgG 항체 포맷은 예를 들어, 문헌[Spiess et al., 67(2015):95-106]에 기재된 바와 같이, 일반적으로 이중특이적 IgG, 부착된 IgG, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체 단편, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 융합 단백질 및 다중특이적(예를 들어, 이중특이적) 항체 접합체를 포함한다.
- [0144] 이중특이적 항체의 제조 기법은 크로스맵(CrossMap) 기술(Klein et al., Methods 154 (2019) 21-31), 노스-인-홀스(Knobs-in-holes) 조작(예를 들어, 국제 특허출원 공개 제W01996027011호 및 제W01998050431호), 듀오바디(DuoBody) 기술(예를 들어, 국제 특허출원 공개 제W02011131746호), 아자이메트릭(Azymetric) 기술(예를 들어, 국제 특허출원 공개 제W02012058768호)을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 이중특이적 항체의 추가 제조 기술은 예를 들어, 문헌[Godar et al., 2018, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 28:3, 251-276]에 기재되어 있다. 이중특이적 항체는 특히 크로스맵 항체, DAF(two-in-one), DAF(four-in-one), 듀타맵(DutaMab), DT-IgG, 노스-인-홀스 공통 LC, 노스-인-홀스 어셈블리, 전하 쌍, Fab-아암 교환, SEEDbody, 트리오맵(Triomab), LUZ-Y, Fcab, $\kappa \lambda$ -바디 및 오르토고날(orthogonal) Fab를 포함한다.
- [0145] 부착된 IgG는 고전적으로 추가 항원 결합 도메인 또는 항원 결합 단편을 IgG의 중쇄 및/또는 경쇄의 N-말단 및/또는 C-말단에 부착함으로써 조작된 전체 길이 IgG를 포함한다. 이러한 추가 항원 결합 단편의 예는 sdAb 항체(예를 들어, VH 또는 VL), Fv, scFv, dsscFv, Fab, scFav를 포함한다. 부착된 IgG 항체 포맷은 예를 들어, 문헌[Spiess et al., Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol Immunol. 67(2015):95-106]에 기재된 바와 같이, 특히 DVD-IgG, IgG(H)-scFv, scFv-(H)IgG, IgG(L)-scFv, scFv-(L)IgG, IgG(L,H)-Fv, IgG(H)-V, V(H)-IgG, IgC(L)-V, V(L)-IgG, KIH IgG-scFab, 2scFv-IgG, IgG-2scFv, scFv4-Ig, 자이바디(Zybody) 및 DVI-IgG(four-in-one)를 포함한다.
- [0146] 다중특이적 항체 단편은 예를 들어, 문헌[Spiess et al., for bispecific antibodies. Mol Immunol. 67(2015):95-106]에 기재된 바와 같이, 나노바디, 나노바디-HAS, BiTE, 디아바디, DART, TandAb, sc디아바디, sc-디아바디-CH3, 디아바디-CH3, 트리플 바디, 미니항체; 미니바디, Tri Bi 미니바디, scFv-CH3 KIH, Fab-scFv, scFv-CH-CL-scFv, F(ab')₂, F(ab')₂-scFv₂, scFv-KIH, Fab-scFv-Fc, 4가 HCAb, sc디아바디-Fc, 디아바디-Fc, 탠뎀(Tandem) scFv-Fc; 및 인트라바디(intrabody)를 포함한다.
- [0147] 다중특이적 융합 단백질은 독 앤 락(Dock and Lock), ImmTAC, HSAbody, sc디아바디-HAS, 및 탠뎀 scFv-독소를 포함한다. 다중특이적 항체 접합체는 IgG-IgG; Cov-X-Body; 및 scFv1-PEG-scFv2를 포함한다.
- [0148] 추가 다중특이적 항체 포맷은 예를 들어, 문헌[Brinkmann and Kontermann, mAbs, 9:2, 182-212 (2017)], 특히 도 2에 기재되어 있고, 예를 들어, 탠뎀 scFv, 트리플바디, Fab-VHH, taFv-Fc, scFv4-Ig, scFv2-Fcab, scFv4-IgG, 비바디(Bibody), 트리바디, 및 이들의 제조 방법은 예를 들어, 국제 특허출원 공개 제W099/37791호에 개시되어 있다.

- [0149] 예를 들어, 모두 본원에 참고로 포함되는 국제 특허출원 공개 제W02009/040562호, 제W02010035012호, 제W02011/030107호, 제W02011/061492호, 제W02011/061246호 및 W02011/086091호에 기재된 바와 같이, 부착된 IgG 및 부착된 Fab는 적어도 하나의 추가 항원 결합 도메인(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 추가 항원 결합 도메인), 예를 들어, 단일 도메인 항체(예컨대, VH 또는 VL, 또는 VHH), scFv, dsccFv, dsFv를 상기 IgG 또는 Fab의 중쇄 및/또는 경쇄의 N-말단 및/또는 C-말단에 부착함으로써 조작된 각각 전체 IgG 또는 Fab 단편을 포함한다. 특히, Fab-Fv 포맷은 국제 특허출원 공개 제W02009/040562호에 처음 개시되었고 이의 디설파이드 안정화된 버전인 Fab-dsFv는 국제 특허출원 공개 제W02010/035012호에 처음 개시되었다. dsFv가 Fv의 VL 또는 VH 도메인과 Fab의 LC 또는 HC의 C-말단 사이의 단일 링커를 통해 Fab에 연결되어 있는 단일 링커 Fab-dsFv는 본원에 참고로 포함되는 국제 특허출원 공개 제W02014/096390호에 처음 개시되었다. dsFv를 IgG의 중쇄 또는 경쇄의 C-말단에 부착함으로써 조작된 전체 길이 IgG를 포함하는 부착된 IgG는 본원에 참고로 포함되는 국제 특허출원 공개 제W02015/197789호에 처음 개시되었다.
- [0150] 대안적으로, 또 다른 다중특이적 포맷은 2개의 scFv 또는 dsccFv에 연결된 Fab를 포함하고, 이때 각각의 scFv 또는 dsccFv는 동일하거나 상이한 표적에 결합한다(예를 들어, 치료 표적에 결합하는 하나의 scFv 또는 dsccFv, 및 예를 들어, 알부민에 결합함으로써 반감기를 증가시키는 하나의 scFv 또는 dsccFv). 이러한 항체 단편은 전체적으로 본원에 참고로 포함되는 국제 특허출원 공개 제W02015/197772호에 기재되어 있다. 또 다른 포맷은 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 국제 특허출원 공개 제W02013/068571호 및 문헌[Dave et al., Mabs, 8(7) 1319-1335 (2016)]에 기재된 바와 같이 하나의 scFv 또는 dsccFv에만 연결된 Fab를 포함한다.
- [0151] 다중특이적 항체의 다른 잘 알려진 포맷은 하기 포맷들을 포함한다:
- [0152] 본원에서 사용된 디아바디는 제1 Fv의 VH가 제2 Fv의 VL에 연결되고 제1 Fv의 VL이 제2 Fv의 VH에 연결되어 있는 2개의 Fv 쌍, 즉 제1 VH/VL 쌍 및 2개의 Fv간 링커를 가진 추가 VH/VL 쌍을 지칭한다.
- [0153] 본원에서 사용된 트리아바디는 3개의 Fv 및 3개의 Fv간 링커를 포함하는, 디아바디와 유사한 포맷을 지칭한다.
- [0154] 본원에서 사용된 테트라바디는 4개의 Fv 및 4개의 Fv간 링커를 포함하는, 디아바디와 유사한 포맷을 지칭한다.
- [0155] 본원에서 사용된 탠덤 scFv는 단일 Fv간 링커가 존재하도록 단일 링커를 통해 연결된 적어도 2개의 scv를 지칭한다.
- [0156] 본원에서 사용된 탠덤 scFv-Fc는 각각 하나가 예를 들어, 힌지를 통해 불변 영역 단편 -CH2CH3의 CH2 도메인의 N-말단에 부착되어 있는 적어도 2개의 탠덤 scFv를 지칭한다.
- [0157] 본원에서 사용된 Fab-Fv는 중쇄의 CH1 및 경쇄의 CL 각각의 C-말단에 부착된 가변 영역을 가진 Fv 단편을 지칭한다. 이 포맷은 이의 PEG화된 버전으로서 제공될 수 있다.
- [0158] 본원에서 사용된 Fab'-Fv는 FabFv와 유사하고, 이때 Fab 부분은 Fab'로 교체된다. 이 포맷은 이의 PEG화된 버전으로서 제공될 수 있다.
- [0159] 본원에서 사용된 Fab-dsFv는 Fv내 디설파이드 결합이 부착된 C-말단 가변 영역을 안정화시키는 FabFv를 지칭한다. 이 포맷은 이의 PEG화된 버전으로서 제공될 수 있다.
- [0160] 본원에서 사용된 Fab-scFv는 경쇄 또는 중쇄의 C-말단에 부착된 scFv를 가진 Fab 분자이다.
- [0161] 본원에서 사용된 Fab'-scFv는 경쇄 또는 중쇄의 C-말단에 부착된 scFv를 가진 Fab' 분자이다.
- [0162] 본원에서 사용된 DiFab는 그의 중쇄의 C-말단을 통해 연결된 2개의 Fab 분자를 지칭한다.
- [0163] 본원에서 사용되는 DiFab'는 그의 힌지 영역에서 하나 이상의 디설파이드 결합을 통해 연결된 2개의 Fab' 분자를 지칭한다.
- [0164] 본원에서 사용된 sc디아바디는 분자가 3개의 링커를 포함하고 추가 Fv 쌍의 가변 영역들 중 하나에 각각 연결된 VH 및 VL 말단을 가진 정상 scFv를 형성하도록 Fv내 링커를 포함하는 디아바디이다.
- [0165] 본원에서 사용된 sc디아바디-Fc는 예를 들어, 힌지를 통해 불변 영역 단편 -CH2CH3의 CH2 도메인의 N-말단에 각각 하나씩 부착된 2개의 sc디아바디이다.
- [0166] 본원에서 사용된 scFv-Fc-scFv는 -CH2CH3 단편의 중쇄 및 경쇄 둘 다의 N-말단 및 C-말단에 각각 하나씩 부착된 4개의 scFv를 지칭한다.

- [0167] 본원에서 사용된 sc디아바디-CH3은 예를 들어, 힌지를 통해 CH3 도메인에 각각 연결된 2개의 sc디아바디 분자를 지칭한다.
- [0168] 본원에서 사용된 IgG-scFv는 각각의 중쇄 또는 각각의 경쇄의 C-말단에서 scFv를 가진 전체 길이 항체이다.
- [0169] 본원에서 사용된 scFv-IgG는 각각의 중쇄 또는 각각의 경쇄의 N-말단에서 scFv를 가진 전체 길이 항체이다.
- [0170] 본원에서 사용된 V-IgG는 각각의 중쇄 또는 각각의 경쇄의 N-말단에서 가변 도메인을 가진 전체 길이 항체이다.
- [0171] 본원에서 사용된 IgG-V는 각각의 중쇄 또는 각각의 경쇄의 C-말단에서 가변 도메인을 가진 전체 길이 항체이다.
- [0172] DVD-Ig(이중 V 도메인 IgG로서도 알려짐)는 각각의 중쇄 및 각각의 경쇄의 N-말단에서 하나씩 4개의 추가 가변 도메인을 가진 전체 길이 항체이다.
- [0173] 본 발명에 따른 단일클론 항체는 바람직하게는 전체 길이 항체이다. 보다 바람직하게는, 전체 길이 항체는 IgG1, IgG4 또는 IgG4P로부터 선택된다.
- [0174] 또 다른 실시양태에서, 단일클론 항체는 Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, dAb 또는 VHH로부터 선택된다.
- [0175] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 항체가 생성된 동물의 프레임워크 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체가 토끼에서 생성된 경우, 이것은 상기 정의된 CDR, 및 토끼 항체, 예컨대, 서열번호 30에 따른 경쇄 가변 영역(뉴클레오타이드 서열은 서열번호 31로 표시됨) 및 서열번호 32에 따른 중쇄 가변 영역(뉴클레오타이드 서열은 서열번호 33으로 표시됨)을 포함하는 항체의 프레임워크 영역을 포함할 것이다.
- [0176] 한 실시양태에서, 항체는 키메라 또는 인간화된 항체일 수 있다. 대안적으로, 항체는 인간 항체일 수 있다.
- [0177] 키메라 항체는 전형적으로 재조합 DNA 방법을 이용함으로써 생성된다. DNA는 인간 L 및 H 쇠에 대한 코딩 서열을 상응하는 비인간(예를 들어, 뮤린 또는 토끼) H 및 L 불변 영역으로 치환시킴으로써 변형될 수 있다 (Morrison; PNAS 81, 6851(1984)).
- [0178] 인간 항체는 항체의 가변 영역 또는 전체 길이 쇠가 인간 생식세포계열 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 취득되는 경우 특정 생식세포계열 서열"의 생성물"이거나 이러한 서열"로부터 유래한" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 또는 전체 길이 중쇄 또는 경쇄를 포함한다. 이러한 시스템은 인간 면역글로불린 유전자를 보유하는 형질전환 마우스를 관심 있는 항원으로 면역화하거나, 파지 상에 표시된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리를 관심 있는 항원으로 스크리닝하는 것을 포함한다. 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열"의 생성물"이거나 이러한 서열"로부터 유래한" 인간 항체 또는 이의 단편은 예컨대, 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 생식세포계열 면역글로불린의 아미노산 서열과 비교하고 서열 면에서 인간 항체의 서열에 가장 가까운(즉, 최대 % 동일성) 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열을 선택함으로써 확인될 수 있다. 특정 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열"의 생성물"이거나 이러한 서열"로부터 유래한" 인간 항체는 예를 들어, 천연 생성 체세포 돌연변이 또는 부위 지정 돌연변이의 의도적 도입으로 인해 생식세포계열 서열에 비해 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 그러나, 선택되는 인간 항체는 전형적으로 아미노산 서열이 인간 생식세포계열 면역글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일하고 다른 종의 생식세포계열 면역글로불린 아미노산 서열(예를 들어, 뮤린 생식세포계열 서열)과 비교될 때 인간 항체를 인간으로서 식별하는 아미노산 잔기를 함유한다. 일부 경우, 인간 항체는 아미노산 서열이 생식세포계열 면역글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 적어도 95%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 전형적으로, 특정 인간 생식세포계열 서열로부터 유래한 인간 항체는 인간 생식세포계열 면역글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 10개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다. 일부 경우, 인간 항체는 생식세포계열 면역글로불린 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열과 5개 이하, 또는 심지어 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다.
- [0179] 인간 항체는 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 다수의 방법에 의해 생성될 수 있다. 인간 항체는 인간 골수종 또는 마우스-인간 이종골수종 세포주를 이용하는 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있다(Kozbor, J Immunol; (1984) 133:3001; Brodeur, Monoclonal Isolated Antibody Production Techniques and Applications, pp51-63, Marcel Dekker Inc, 1987). 대안적 방법은 인간 가변 영역 레퍼토리를 사용하는 파지 라이브러리 또는 형질전환 마우스의 사용을 포함한다(Winter G; (1994) Annu Rev Immunol 12:433-455, Green LL, (1999) J Immunol Methods 231:11-23).
- [0180] 본 발명의 한 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 인간화된다.

- [0181] 한 바람직한 실시양태에서, 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하는 단일클론 항체는 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하고, 이때
- [0182] a. 가변 경쇄는 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- [0183] b. 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고;
- [0184] 상기 항체는 인간화되고; 보다 바람직하게는 가변 경쇄는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1을 포함하고, 가변 중쇄는 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함한다.
- [0185] 추가 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단일클론 항체는 바람직하게는 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하고 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하는 전체 길이 항체이고, 이때
- [0186] a. 가변 경쇄는 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- [0187] b. 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고;
- [0188] 상기 항체는 인간화되고; 보다 바람직하게는 가변 경쇄는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1을 포함하고 가변 중쇄는 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, 전체 길이 항체는 IgG1, IgG4 또는 IgG4P로부터 선택된다.
- [0189] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간화된" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄가 수용자 항체(예를 들어, 인간 항체)의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역 프레임워크에 이식된 공여자 항체(예를 들어, 비인간 항체, 예컨대, 뮤린 또는 토끼 단일클론 항체)로부터의 하나 이상의 CDR(원하는 경우, 하나 이상의 변형된 CDR을 포함함)을 함유하는 항체를 지칭한다. 검토를 위해, 문헌[Vaughan et al, Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998]을 참조한다. 한 실시양태에서, 전체 CDR이 전달되기보다는 오히려, 상기 본원에 기재된 CDR 중 어느 한 CDR로부터의 특이성 결정 잔기 중 하나 이상의 잔기만이 인간 항체 프레임워크로 전달된다(예를 들어, 문헌[Kashmiri et al., 2005, Methods, 36, 25-34] 참조). 한 실시양태에서, 상기 본원에 기재된 CDR 중 하나 이상의 CDR로부터의 특이성 결정 잔기만이 인간 항체 프레임워크로 전달된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 본원에 기재된 CDR 각각으로부터의 특이성 결정 잔기만이 인간 항체 프레임워크로 전달된다.
- [0190] CDR이 이식될 때, CDR이 유래한 공여자 항체의 클래스/유형을 고려하여 마우스, 영장류 및 인간 프레임워크 영역을 비롯한 임의의 적절한 수용자 가변 영역 프레임워크 서열을 사용할 수 있다.
- [0191] 바람직하게는, 본 발명에 따른 인간화된 단일클론 항체는 인간 수용자 프레임워크 영역뿐만 아니라 본원에 구체적으로 제공된 CDR 중 하나 이상의 CDR도 포함하는 가변 도메인을 가진다. 따라서, 한 실시양태에서, KLK5에 결합하는 인간화된 단일클론 항체를 제공하고, 이때 가변 도메인은 인간 수용자 프레임워크 영역 및 비인간 공여자 CDR을 포함한다.
- [0192] 본 발명에 사용될 수 있는 인간 프레임워크의 예는 KOL, NEWM, REI, EU, TUR, TEI, LAY 및 POM이다(상기 문헌 [Kabat et al.] 참조). 예를 들어, KOL 및 NEWM은 중쇄에 사용될 수 있고, REI는 경쇄에 사용될 수 있고, EU, LAY 및 POM은 중쇄 및 경쇄 둘 다에 사용될 수 있다. 대안적으로, 인간 생식세포계열 서열들이 사용될 수 있고; 이들은 <http://www.imgt.org/>에서 입수될 수 있다.
- [0193] 본 발명에 따른 인간화된 항체에서, 수용자 중쇄 및 경쇄는 반드시 동일한 항체로부터 유래할 필요는 없고, 원하는 경우, 상이한 채로부터 유래한 프레임워크 영역을 가진 복합 채를 포함할 수 있다.
- [0194] 본 발명에 따른 인간화된 단일클론 항체의 경쇄에 적합한 프레임워크 영역은 서열번호 138을 포함하는 인간 생식세포계열 IGKV1D-13 JK4로부터 유래하고 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 139로 표시된다.
- [0195] 본 발명에 따른 인간화된 단일클론 항체의 중쇄에 적합한 프레임워크 영역은 서열번호 140으로 표시된 서열을 포함하는 인간 생식세포계열 IGHV3-66 JH6으로부터 유래하고, 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 141로 표시된다.

- [0196] 따라서, 한 실시양태에서, KLK5에 결합하고 인간화된 단일클론 항체로서, 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 이때
- [0197] a. 가변 경쇄는 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- [0198] b. 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 6, 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고,
- [0199] 보다 바람직하게는, 가변 경쇄는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1을 포함하고 가변 중쇄는 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 경쇄 프레임워크 영역은 서열번호 138을 포함하는 인간 생식세포계열 IGKV1D-13 JK4로부터 유래하고; 중쇄 프레임워크 영역은 서열번호 140을 포함하는 인간 생식세포계열 IGHV3-66 JH6으로부터 유래한다.
- [0200] 본 발명에 따른 인간화된 단일클론 항체에서, 프레임워크 영역은 수용자 항체의 서열과 동일한 정확한 서열을 갖지 않을 수 있다. 예를 들어, 드문 잔기는 그 수용자 쇠 클래스 또는 유형에서 더 자주 발견되는 잔기로 변화될 수 있다. 대안적으로, 수용자 프레임워크 영역에서 선택되는 잔기는 공여자 항체의 동일한 위치에서 발견되는 잔기에 상응하도록 변화될 수 있다(문헌[Reichmann et al., 1998, Nature, 332, 323-324] 참조). 이러한 변화는 공여자 항체의 친화성을 회복하는 데 필요한 최소한으로 유지되어야 한다. 변화될 필요가 있을 수 있는 수용자 프레임워크 영역의 잔기를 선택하는 프로토콜은 국제 특허출원 공개 제W091/09967호(본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.
- [0201] 따라서, 한 실시양태에서, 프레임워크 내의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 잔기는 대안적 아미노산 잔기로 교체된다.
- [0202] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 인간화된 단일클론 항체를 제공하고, 이때 적어도 가변 중쇄의 위치 24, 48, 49, 71, 73 및 78(서열번호 140을 참조할 때) 각각의 잔기는 공여자 잔기이다.
- [0203] 바람직하게는, 가변 중쇄의 위치 24에 있는 잔기는 (알라닌 대신에) 발린이고, 위치 48에 있는 잔기는 (발린 대신에) 이소류신이고, 위치 49에 있는 잔기는 (세린 대신에) 글리신이고, 위치 71에 있는 잔기는 (아르기닌 대신에) 라이신이고, 위치 73에 있는 잔기는 (아스파라긴 대신에) 세린이고, 위치 78에 있는 잔기는 (류신 대신에) 발린이다.
- [0204] 따라서, 한 실시양태에서, KLK5에 결합하는 인간화된 단일클론 항체를 제공하고, 이때 상기 항체는
- [0205] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및
- [0206] b. 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 6, 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄
- [0207] 를 포함하고,
- [0208] 보다 바람직하게는, 가변 경쇄는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1을 포함하고 가변 중쇄는 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 경쇄 프레임워크 영역은 서열번호 138을 포함하는 인간 생식세포계열 IGKV1D-13 JK4로부터 유래하고; 중쇄 프레임워크 영역은 서열번호 140을 포함하는 인간 생식세포계열 IGHV3-66 JH6으로부터 유래하고, 가변 중쇄의 아미노산 잔기 위치 24, 48, 49, 71, 73 및 78(서열번호 140을 참조할 때)은 공여자 잔기이다.
- [0209] 따라서, 한 실시양태에서, KLK5에 결합하는 인간화된 단일클론 항체는
- [0210] a. 서열번호 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및
- [0211] b. 서열번호 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄

- [0212] 를 포함한다.
- [0213] 바람직하게는, KLK5에 결합하는 인간화된 단일클론 항체는
- [0214] a. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및
- [0215] b. 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄
- [0216] 를 포함한다.
- [0217] 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 서열과 80% 유사하거나 동일한 서열, 예를 들어, 관련 서열의 일부 또는 전부, 예를 들어, 가변 도메인 서열, CDR 서열, 또는 CDR을 제외한 가변 도메인 서열에 걸쳐 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 동일한 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 한 실시양태에서, 관련 서열은 서열번호 38이다. 한 실시양태에서, 관련 서열은 서열번호 110이다.
- [0218] 한 실시양태에서, KLK5에 결합하는 단일클론 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 이때 가변 경쇄는 서열번호 38을 포함하는 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성 또는 유사성을 가진 서열을 포함하고/하거나, 가변 중쇄는 서열번호 110을 포함하는 서열에 대한 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성 또는 유사성을 가진 서열을 포함한다.
- [0219] 본원에서 사용된 바와 같이, "동일성", "동일한" 또는 이의 문법적 파생어는 정렬된 서열의 임의의 특정 위치에서 아미노산 잔기가 서열들 사이에 동일함을 표시한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "유사성", "유사한" 또는 이의 문법적 파생어는 정렬된 서열의 임의의 특정 위치에서 아미노산 잔기가 서열들 사이에 유사한 유형의 아미노산 잔기임을 표시한다. 예를 들어, 류신은 이소류신 또는 발린으로 치환될 수 있다. 종종 서로 치환될 수 있는 다른 아미노산은 하기 아미노산들을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다:
- [0220] - 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판(방향족 측쇄를 가진 아미노산);
- [0221] - 라이신, 아르기닌 및 히스티딘(염기성 측쇄를 가진 아미노산);
- [0222] - 아스파르테이트 및 글루타메이트(산성 측쇄를 가진 아미노산);
- [0223] - 아스파라긴 및 글루타민(아미드 측쇄를 가진 아미노산); 및
- [0224] - 시스테인 및 메티오닌(황 함유 측쇄를 가진 아미노산).
- [0225] 동일성 및 유사성의 정도는 용이하게 계산될 수 있다(Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing. Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987, Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991, the BLAST™ software available from NCBI (Altschul, S.F. et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W. & States, D.J. 1993, Nature Genet. 3:266-272. Madden, T.L. et al., 1996, Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F. et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J. & Madden, T.L. 1997, Genome Res. 7:649-656).
- [0226] 한 실시양태에서, 항체는 바람직하게는 IgG1, 및 IgG4 또는 IgG4P로부터 선택되는 전체 길이 항체이다.
- [0227] 따라서, 본 발명은 KLK5에 결합하고
- [0228] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및
- [0229] b. 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄
- [0230] 를 포함하는 전체 길이 인간화된 단일클론 항체를 제공하고, 보다 바람직하게는 가변 경쇄는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1을 포함하고, 가변 중쇄는 서열번호 21을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 상기 항체는 IgG4P 동형체이다.

- [0231] 본 발명은 KLK5에 결합하고,
- [0232] a. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및
- [0233] b. 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 중쇄
- [0234] 를 포함하는 전체 길이 인간화된 단일클론 항체도 제공한다.
- [0235] 바람직하게는, KLK5에 결합하는 전체 길이 인간화된 단일클론 항체는
- [0236] a. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및
- [0237] b. 서열번호 112를 포함하는 중쇄
- [0238] 를 포함한다.
- [0239] 한 실시양태에서, KLK5에 결합하는 단일클론 항체는 서열번호 40으로 제공된 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 동일한 경쇄, 및 서열번호 112로 제공된 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98% 또는 99% 유사하거나 동일한 중쇄를 포함하되, 상기 항체는 CDR-L1에 대해 서열번호 7(또는 서열번호 1 또는 8 또는 9)을 포함하는 서열, CDR-L2에 대해 서열번호 2를 포함하는 서열, 및 CDR-L3에 대해 서열번호 3을 포함하는 서열을 갖고, 상기 항체는 CDR-H1에 대해 서열번호 4를 포함하는 서열, CDR-H2에 대해 서열번호 5를 포함하는 서열 및 CDR-H3에 대해 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 서열을 가진다.
- [0240] 또 다른 실시양태에서, KLK5에 결합하는 단일클론 항체는 서열번호 38을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열번호 110을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 Fab' 단편이다.
- [0241] 또 다른 실시양태에서, KLK5에 결합하는 단일클론 항체는 서열번호 40을 포함하는 경쇄 및 서열번호 112를 포함하는 중쇄를 포함하는 전체 길이 IgG4 항체이다.
- [0242] 당분야에서 숙련된 자는 항체가 다양한 번역 후 변형을 겪을 수 있다는 것도 이해할 것이다. 이 변형의 유형과 정도는 종종 항체를 발현하는 데 사용되는 숙주 세포주 및 배양 조건에 의해 좌우된다. 이러한 변형은 글리코실화, 메티오닌 산화, 디케토피페라진 형성, 아스파르테이트 이성질체화 및 아스파라긴 탈아미드화의 변경을 포함할 수 있다. 빈번한 변형은 (문헌[Harris, RJ. Journal of Chromatography 705:129-134, 1995]에 기재된 바와 같이) 카르복시펩티다제의 작용으로 인한 카르복시 말단 염기성 잔기(예컨대, 라이신 또는 아르기닌)의 상실이 다. 따라서, 항체 중쇄의 C-말단 라이신은 부재할 수 있다.
- [0243] 한 실시양태에서, 항체의 C-말단 아미노산은 번역 후 변형 동안 절단된다.
- [0244] 한 실시양태에서, 항체의 N-말단 아미노산은 번역 후 변형 동안 절단된다.
- [0245] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 단일클론 항체는 바람직하게는 서열번호 144 또는 143 또는 142를 포함하는 인간 KLK5에 결합하고, 사이노몰구스 원숭이(cyno) KLK5, 바람직하게는 서열번호 151을 포함하는 cyno KLK5에도 결합한다.
- [0246] 한 실시양태에서, 단일클론 항체는 인간 및/또는 cyno 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하고 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하고, 이때
- [0247] a. 가변 경쇄는 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDRL-1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하거나;
- [0248] b. 가변 경쇄는 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또

는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하거나;

- [0249] c. 상기 단일클론 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하는 전체 길이 항체이고, 이때 경쇄는 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하고; 중쇄는 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함한다.
- [0250] 바람직한 실시양태에서, 단일클론 항체는 인간 및/또는 cyno 칼리크레인 5(KLK5)에 결합하고 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하고, 이때
- [0251] a. 가변 경쇄는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하거나;
- [0252] b. 가변 경쇄는 서열번호 38을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 110을 포함하거나;
- [0253] c. 상기 단일클론 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하는 전체 길이 항체이고, 이때 경쇄는 서열번호 40을 포함하고; 중쇄는 서열번호 112를 포함한다.
- [0254] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 인간 또는 cyno 칼리크레인 2(KLK2); 또는 인간 또는 cyno 칼리크레인 4(KLK4); 또는 인간 또는 cyno 칼리크레인 7(KLK7)에 결합하지 않는다. 다시 말해, 항체는 KLK5에 특이적이고 다른 칼리크레인에는 특이적이지 않는다.
- [0255] 본원에서 사용된 "특이적"은 특이적 항원만을 인식하는 항체, 또는 비특이적 항원(예를 들어, 감마 및 베타 시누클레인)에의 결합에 비해 특이적 항원(예를 들어, KLK5)에 대해 유의미하게 더 높은 결합 친화성, 예를 들어, 적어도 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 더 높은 결합 친화성을 가진 항체를 지칭하기 위한 것이다.
- [0256] 한 실시양태에서, 단일클론 항체는 인간 및/또는 cyno KLK5에 결합하고 인간 또는 cyno KLK2; 또는 인간 또는 cyno KLK4; 또는 인간 또는 cyno KLK7에 결합하지 않고, 이때 상기 항체는 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하고, 이때
- [0257] a. 가변 경쇄는 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDRL-1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하거나;
- [0258] b. 가변 경쇄는 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하거나;
- [0259] c. 상기 단일클론 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하는 전체 길이 항체이고, 이때 경쇄는 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하고; 중쇄는 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함한다.
- [0260] 바람직한 실시양태에서, 단일클론 항체는 인간 및/또는 cyno KLK5에 결합하고 인간 또는 cyno KLK2; 또는 인간 또는 cyno KLK4; 또는 인간 또는 cyno KLK7에는 결합하지 않고, 이때 상기 항체는 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하고, 이때
- [0261] a. 가변 경쇄는 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하거나;
- [0262] b. 가변 경쇄는 서열번호 38을 포함하고; 가변 중쇄는 서열번호 110을 포함하거나;

- [0263] c. 상기 단일클론 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하는 전체 길이 항체이고, 이때 경쇄는 서열번호 40을 포함하고; 중쇄는 서열번호 112를 포함한다.
- [0264] 한 실시양태에서, 본 발명에 따르면, 항체와 KLK5의 결합은 약 7 nM 이하, 바람직하게는 500 pM 이하, 바람직하게는 약 400 pM 이하의 해리 상수(K_D)를 특징으로 한다.
- [0265] 본원에서 사용된 용어 " K_D "는 K_d 대 K_a 의 비(즉, K_d/K_a)로부터 수득된 해리 상수를 지칭하고, 몰 농도(M)로서 표현된다. K_d 및 K_a 는 각각 특정 항원-항체(또는 이의 항원 결합 단편) 상호작용의 해리 속도 및 결합 속도를 지칭한다. 항체에 대한 K_D 값은 당분야에 잘 확립된 방법을 이용함으로써 측정될 수 있다. 항체의 K_D 를 측정하는 방법은 재조합 KLK5 또는 이의 적합한 융합 단백질/폴리펩타이드를 사용하는 표면 플라즈몬 공명, 예컨대, 본원의 실시예에 기재된 Biacore® 시스템을 이용하는 것이다. 한 예에서, 친화성은 본원의 실시예에 기재된 바와 같이 재조합 KLK5를 사용함으로써 측정된다. 표면 플라즈몬 공명을 위해, 표적 분자를 고체상에 고정시키고 유동 셀을 따라 흐르는 이동상의 리간드에 노출시킨다. 리간드와 고정된 표적의 결합이 일어나는 경우, 국소 굴절률이 변화하여, SPR 각도의 변화를 유발하고, 이것은 반사된 광의 강도 변화를 검출함으로써 실시간으로 모니터링될 수 있다. SPR 신호의 변화 속도를 분석하여, 결합 반응의 결합 및 해리 단계에 대한 겉보기 속도 상수를 산출할 수 있다. 이 값들의 비는 겉보기 평형 상수(친화성)를 제공한다(예를 들어, 문헌[Wolff et al, Cancer Res. 53:2560-65(1993)] 참조).
- [0266] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 cyno 또는 마우스 KLK5보다 인간 KLK5에 대해 더 높은 결합 친화성(즉, 더 작은 K_D)을 가진다. 용어 "친화성"은 항체와 KLK5 간의 상호작용의 강도를 지칭한다.
- [0267] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단일클론 항체는 KLK5 프로테아제 활성의 차단에 대해 800 pM 미만의 IC_{50} 을 갖고, 바람직하게는 본 발명에 따른 단일클론 항체는 본원에 기재된 시험관내 어세이에서 KLK5 프로테아제 활성의 차단에 대해 18 pM 미만의 IC_{50} 을 가진다.
- [0268] 본원에서 사용된 용어 IC_{50} 은 본 발명에서 KLK5의 프로테아제 활성인 특정 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제하는 데 있어서 항체와 같은 물질의 효능의 척도인 절반 최대 억제 농도를 의미한다. IC_{50} 은 얼마나 많은 특정 물질이 주어진 생물학적 과정 또는 기능 또는 활성을 절반까지 억제하는 데 필요한지를 표시하는 정량적 척도이다.
- [0269] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, KLK5에 결합하는 단일클론 항체는 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함하고, 이때
- [0270] a. 가변 경쇄는 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDRL-1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하고;
- [0271] b. 가변 중쇄는 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고;
- [0272] 상기 항체는 KLK5의 프로테아제 활성을 억제하거나 감소시킨다.
- [0273] 본 발명 내에서, 용어 "억제한다"(및 이의 문법적 파생어)는 본 발명에 따른 항체가 KLK5 생물학적 활성과 관련하여 갖는 효과를 표시한다. 바람직하게는, KLK5의 생물학적 활성은 프로테아제 활성, 바람직하게는 세린 프로테아제 활성이다. 효과는 KLK5의 세린 프로테아제 활성을 완전히 또는 부분적으로 방해한다.
- [0274] 이론에 구속받고자 하지는 않지만, 본 발명에 따른 단일클론 항체는 KLK5에 결합하고, KLK5의 프로테아제 활성(바람직하게는 세린 프로테아제 활성)을 (예를 들어, 완전히 또는 부분적으로) 억제하거나 감소시키고/시키거나;
- [0275] i) KLK5가 LEKTI 또는 LEKTI의 단편에 결합될 때 KLK5에 결합하고/하거나;
- [0276] ii) KLK5에의 결합에 대해 LEKTI 또는 LEKTI의 단편과 경쟁하지 않고/않거나;
- [0277] iii) LEKTI 또는 LEKTI의 단편에 결합된 KLK5와 복합체를 형성한다(즉, 본 발명의 항체, KLK5 및 LEKTI 또는 LEKTI의 단편을 포함하는 복합체를 형성한다).
- [0278] 용어 "복합체를 형성한다"(및 이의 임의의 문법적 파생어)는 KLK5가 또 다른 단백질, 예컨대, LEKTI 또는 LEKTI

의 단편, 또는 또 다른 항체 또는 항체 단편, 예컨대, Fab에 이미 결합되어 있을 때 본 발명에 따른 항체가 KLK5에 결합할 수 있음을 의미한다.

- [0279] 바람직하게는, 본원에서 청구된 항체는 KLK5의 프로테아제 활성을 억제하거나 감소시키고/시키거나; KLK5가 LEKTI 또는 LEKTI의 단편에 결합될 때 KLK5에 결합하고/하거나; KLK5에의 결합에 대해 LEKTI 또는 LEKTI 단편과 경쟁하지 않고/않거나; LEKTI 또는 LEKTI 단편에 결합된 KLK5와 복합체를 형성한다.
- [0280] 본 발명 내에서, 용어 "LEKTI"는 15개의 도메인으로 구성된 림프-상피 카잘형 관련 억제제를 지칭하고, 프로테아제 푸린과 같은 전구단백질 전환효소에 의해 더 작은 기능성 단편으로 절단되어, 하나 이상의 도메인으로 구성된 LEKTI 단편을 생성한다. 이 단편은 KLK5와 같은 프로테아제와 함께 억제 복합체를 형성할 수 있는 세포외 공간 내로 분비된다. LEKTI는 세린 프로테아제 억제제 카잘형 5(SPINK5)로서도 알려져 있고 인간에서 SPINK5 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. 인간에서, COOH-말단 영역만이 상이한 동형체들인 단백질의 전체 길이 동형체, 긴 동형체 및 짧은 동형체를 생성하는 3개의 LEKTI mRNA 스플라이스 변이체가 생성된다.
- [0281] SPINK5는 세린 프로테아제의 억제제를 코딩하는 염색체 5q32에 위치한 유전자 패밀리의 클러스터의 구성원이다. 이것은 용어 "LEKTI" 내에서 본 발명에도 포함되는 다른 표피 단백질 SPINK6 및 LEKTI-2(SPINK9)를 포함한다.
- [0282] KLK5에 결합할 수 있고 KLK5 생물학적(즉, 프로테아제) 활성을 억제할 수 있지만 KLK5에의 결합에 대해 LEKTI 또는 LEKTI 단편과 경쟁하지 않는 항체와 관련된 이점은 LEKTI가 KLK5:LEKTI 복합체로부터 해리되는 조건, 예컨대, 표피의 기저층부터 각질층까지 점진적으로 산성을 띠는 환경에서 KLK5 활성의 억제를 가능하게 한다.
- [0283] 이들 실시양태에서, LEKTI의 단편은 바람직하게는 서열번호 145의 아미노산 1 내지 64를 포함하는 인간 LEKTI 도메인 5 또는 서열번호 152의 아미노산 1 내지 71을 포함하는 LEKTI 도메인 8이다.
- [0284] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단일클론 항체는 서열번호 142를 참조할 때 Leu212, Ser213, Gln214, Lys215, Arg216, Glu218, Asp219, Ala220, Pro222, Gly233, Pro269, Asn270 및 Pro272로 이루어진 균으로부터의 적어도 하나, 바람직하게는 적어도 2개 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 KLK5의 에피토프에 결합한다. 바람직하게는, 상기 에피토프는 X-선 결정학에 의해 특징규명된다. 괄호 안의 숫자는 프로테아제 명명법에 상응한다.
- [0285] 본 발명 내에서, 용어 "에피토프"는 입체구조적 에피토프 및 선형 에피토프 둘 다에 대해 교환 가능하게 사용된다. 입체구조적 에피토프는 항원의 아미노산 1차 서열의 불연속 구획으로 구성되고, 선형 에피토프는 연속 아미노산에 의해 형성된 서열에 의해 형성된다.
- [0286] 에피토프는 본 발명에 의해 제공된 항체들 중 어느 한 항체와 조합된, 당분야에 알려진 임의의 적합한 에피토프 맵핑 방법에 의해 확인될 수 있다. 이러한 방법의 예는 본 발명의 항체 또는 이의 단편에의 결합에 대해 전체 길이 KLK5로부터 유래한 다양한 길이의 펩타이드를 스크리닝하는 단계 및 항체에 의해 인식되는 에피토프의 서열을 함유하는 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 가장 작은 단편을 확인하는 단계를 포함한다. KLK5 펩타이드는 합성에 의해, 또는 KLK5의 단백질분해성 절단에 의해 생성될 수 있다. 항체에 결합하는 펩타이드는 예를 들어, 질량 분광측정 분석에 의해 확인될 수 있다. NMR 분광법 또는 X-선 결정학과 같은 방법을 이용하여 항체에 의해 결합된 에피토프를 확인할 수 있다. 전형적으로, 에피토프 결정이 X-선 결정학에 의해 수행될 때, CDR로부터 4 Å 이내에 있는 항원의 아미노산 잔기는 에피토프의 아미노산 잔기 부분인 것으로 간주된다. 일단 확인되면, 에피토프는 본 발명의 항체에 결합하는 단편을 제조하는 데 사용될 수 있고, 필요한 경우 동일한 에피토프에 결합하는 추가 항체를 수득하기 위한 면역원으로 사용된다.
- [0287] 본 발명을 설명하는 측면 및 실시양태에서 표시된 에피토프는 바람직하게는 X-선 결정학에 의해 특징규명된 에피토프이다.
- [0288] 나아가, 본 발명은 서열번호 142를 참조할 때 아미노산 잔기 Leu212, Ser213, Gln214, Lys215, Arg216, Glu218, Asp219, Ala220, Pro222, Gly233, Pro269, Asn270 및 Pro272를 포함하는 인간 KLK5의 에피토프에 결합하는 항체를 교차차단하거나 이 항체에 의해 교차차단됨으로써 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에의 결합에 대해 경쟁하는 항체로서,
- [0289] 1. 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는

- [0290] 2. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄
- [0291] 를 포함하는 항체도 제공한다.
- [0292] 한 실시양태에서, 이러한 경쟁 항체는 서열번호 110을 포함하는 서열에 대한 적어도 80% 동일성 또는 유사성을 가진 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호 38을 포함하는 서열에 대한 적어도 80%의 동일성 또는 유사성을 가진 경쇄 가변 영역을 가진다.
- [0293] 본 발명의 항체와 "경쟁하거나", 본 발명의 항체를 "교차차단하거나", 본 발명의 항체에 의해 "교차차단되거나", 본 발명의 항체와 "동일한 인간 KLK5의 에피토프에 결합하는"(및 이의 임의의 문법적 파생어) 항체는 본 발명의 항체에 결합된 KLK5와 복합체를 형성할 수 없는 항체를 지칭한다.
- [0294] 당분야에서 임의의 적합한 방법을 이용하여, 예를 들어, 교차차단하거나 교차차단됨으로써 경쟁 항체에 의한 KLK5의 결합이 본 발명의 항체의 결합을 방해하거나 그 반대의 경우가 일어나는 경쟁 ELISA 또는 BIAcore 어세이를 이용하여 경쟁 항체를 확인할 수 있다. 이러한 경쟁 어세이는 단리된 천연 또는 재조합 KLK5 또는 이의 적합한 용합 단백질/폴리펩타이드를 사용할 수 있다. 한 예에서, 경쟁은 재조합 인간 활성 KLK5(예를 들어, 서열번호 144를 포함함)를 사용함으로써 측정된다.
- [0295] 본 발명은 또한 KLK5와 복합체를 형성하는, 본원에 기재되고 청구된 항체를 제공하고, 이때 KLK, 바람직하게는 인간 KLK5는
- [0296] 1. 서열번호 175를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 176을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 177을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 178을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 179를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 160을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는
- [0297] 2. 서열번호 161을 포함하는 가변 경쇄 및 서열번호 163을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는
- [0298] 3. 서열번호 162를 포함하는 뉴클레오타이드에 의해 코딩된 가변 경쇄 및 서열번호 164를 포함하는 뉴클레오타이드에 의해 코딩된 가변 중쇄
- [0299] 를 포함하는 또 다른 항체에 결합된다(또는 결합될 수 있다).
- [0300] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 KLK5에 결합하고,
- [0301] 1. 서열번호 1 또는 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0302] 2. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄
- [0303] 를 포함하고;
- [0304] 상기 항체는
- [0305] 1. 서열번호 175를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 176을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 177을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 178을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 179를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 160을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는
- [0306] 2. 서열번호 161을 포함하는 가변 경쇄 및 서열번호 163을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는
- [0307] 3. 서열번호 162를 포함하는 뉴클레오타이드에 의해 코딩된 가변 경쇄 및 서열번호 164를 포함하는 뉴클레오타이드에 의해 코딩된 가변 중쇄
- [0308] 를 포함하는 또 다른 항체에 결합된 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5와 복합체를 형성한다.
- [0309] 나아가, 본 발명은

- [0310] a. KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5; 및
- [0311] b. KLK5에 결합하고
- [0312] 1. 서열번호 1 또는 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0313] 2. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄
- [0314] 를 포함하는 항체; 및
- [0315] c. KLK5에 결합하고
- [0316] 1. 서열번호 175를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 176을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 177을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 178을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 179를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 160을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는
- [0317] 2. 서열번호 161을 포함하는 가변 경쇄 및 서열번호 163을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는
- [0318] 3. 서열번호 162를 포함하는 뉴클레오타이드에 의해 코딩된 가변 경쇄 및 서열번호 164를 포함하는 뉴클레오타이드에 의해 코딩된 가변 중쇄
- [0319] 를 포함하는 또 다른 항체
- [0320] 를 포함하는 KLK5-항체 복합체도 포함한다.
- [0321] 하기 실시예에 의해 확인된 바와 같이, 소위 "또 다른 항체"는 본원에 기재된 에피토프와 상이하고 중복되지 않는 에피토프에서 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 것으로 이해되어야 한다. 이와 관련하여, 이러한 항체는 서로 경쟁하지 않는다.
- [0322] 본 발명에 따른 항체는 당분야에 공지되어 있는 임의의 적합한 방법을 이용함으로써 획득될 수 있다. KLK5(이의 용합 단백질을 포함함), 또는 KLK5를 (재조합적으로 또는 천연적으로) 발현하는 세포를 사용하여 KLK5를 특이적으로 인식하는 항체를 생성할 수 있다. 본원에 기재된 다양한 형태의 KLK5를 사용할 수 있다.
- [0323] 한 실시양태에서, 사용된 항원은 바람직하게는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 생성된 활성 KLK5이다.
- [0324] 숙주를 면역화하는 데 사용될 KLK5 또는 이의 단편은 발현 시스템을 포함하는 유전적으로 조작된 숙주 세포로부터 당분야에 잘 공지되어 있는 과정에 의해 제조될 수 있거나, 천연 생물학적 공급원으로부터 회수될 수 있다. KLK5 또는 이의 단편은 일부 경우 예를 들어, 친화성 태그 등에 용합된 용합 단백질과 같은 더 큰 단백질의 일부일 수 있다.
- [0325] 본 발명에 따라 KLK5에 대해 생성된 항체는 동물의 면역화가 필요한 경우, 잘 알려져 있는 관용적인 프로토콜을 이용하여 KLK5를 동물, 바람직하게는 비인간 동물에게 투여함으로써 획득될 수 있다(예를 들어, 문헌[Handbook of Experimental Immunology, D. M. Weir (ed.), Vol 4, Blackwell Scientific Publishers, Oxford, England, 1986] 참조). 많은 온혈 동물, 예컨대, 토끼, 마우스, 래트, 양, 소, 낙타 또는 돼지가 면역화될 수 있다. 그러나, 일반적으로 마우스, 토끼, 돼지 및 래트가 가장 적합하다.
- [0326] 항체에 대한 스크리닝은 KLK5에의 결합을 측정하는 어세이 및/또는 KLK5 생물학적 활성, 바람직하게는 KLK5 프로테아제 활성의 억제를 측정하는 어세이를 이용함으로써 수행될 수 있다.
- [0327] 단일클론 항체를 비롯한 항체는 산성 및/또는 염기성 작용기를 함유함으로써, 순 양전하 또는 음전하를 분자에 제공한다. 전체 "관찰된" 전하의 양은 물질의 절대 아미노산 서열, 3D 구조에서 하전된 기의 국소 환경 및 분자의 환경 조건에 의해 좌우될 것이다. 등전점(pI)은 특정 분자 또는 이의 용매 접근 가능한 표면이 순 전기 전하를 운반하지 않는 pH이다. 한 예에서, 본 발명에 따른 KLK5 결합 단일클론 항체는 적절한 등전점을 갖도록 조작

될 수 있다. 이것은 보다 강력한 성질, 특히 적합한 용해도 및/또는 안정성 프로파일 및/또는 개선된 정제 특성을 가진 항체로 이어질 수 있다.

- [0328] 따라서, 한 실시양태에서, KLK5에 결합하는 단일클론 항체는
- [0329] a. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0330] b. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0331] 를 포함하고;
- [0332] 상기 단일클론 항체는 최초로 확인된 항체의 등전점과 상이한 등전점을 갖도록 조작된다.
- [0333] 항체는 예를 들어, 아미노산 잔기를 교체함으로써, 예컨대, 산성 아미노산 잔기를 하나 이상의 염기성 아미노산 잔기로 교체함으로써 조작될 수 있다. 대안적으로, 염기성 아미노산 잔기를 도입할 수 있거나 산성 아미노산 잔기를 제거할 수 있다. 대안적으로, 분자가 허용될 수 없을 정도로 높은 pI 값을 가진 경우, 필요에 따라 산성 잔기를 도입하여 pI를 낮출 수 있다. pI를 조작할 때 항체 또는 단편의 바람직한 활성을 유지하기 위해 주의 기울여야 한다는 것이 중요하다. 따라서, 한 실시양태에서, 조작된 항체는 "비변형된" 항체 또는 단편과 동일하거나 실질적으로 동일한 활성을 가진다.
- [0334] 프로그램, 예컨대, ** ExpASY http://www.expasy.ch/tools/pi_tool.html, 및 http://www.iut-arles.up.univ-mrs.fr/w3bb/d_abim/compo-p.html을 이용하여 항체의 등전점을 예측할 수 있다.
- [0335] 본 발명에 의해 제공된 항체의 친화성은 당분야에 공지되어 있는 임의의 적합한 방법을 이용함으로써 변경될 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 KLK5, 특히 인간 KLK5에 대해 개선된 친화성을 가진 항체의 변이체에 관한 것이다. 이러한 변이체는 CDR의 돌연변이(Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995), 쇠서플링(Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), 대장균의 돌연변이유발자 균주의 사용(Low et al., J. Mol. Biol., 250, 359-368, 1996), DNA 서플링(Patten et al., Curr. Opin Biotechnol., 8, 724-733, 1997), 파지 디스플레이(Thompson et al., J. Mol. Biol., 256, 77-88, 1996) 및 성적 PCR(Cramer et al., Nature, 391, 288-291, 1998)을 비롯한 다수의 친화성 성숙 프로토콜에 의해 획득될 수 있다.
- [0336] 원하는 경우 본 발명에 따른 항체는 하나 이상의 이펙터 분자(들)에 접합될 수 있다. 이펙터 분자는 본 발명의 항체에 부착될 수 있는 단일 모이어터를 형성하도록 연결된 단일 이펙터 분자 또는 2개 이상의 이러한 분자를 포함할 수 있음을 인식할 것이다. 이펙터 분자에 연결된 항체의 단편을 획득하고자 하는 경우, 이것은 항체 단편이 직접적으로 또는 커플링제를 통해 이펙터 분자에 연결되는 표준 화학적 또는 재조합 DNA 절차에 의해 제조될 수 있다. 이러한 이펙터 분자를 항체에 접합시키는 기법은 당분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌 [Hellstrom et al., Controlled Drug Delivery, 2nd Ed., Robinson et al., eds., 1987, pp. 623-53]; 문헌 [Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev., 62:119-58]; 및 문헌 [Dubowchik et al., 1999, Pharmacology and Therapeutics, 83, 67-123] 참조). 구체적인 화학적 절차는 예를 들어, 국제 특허출원 공개 제WO 93/06231호, 제WO 92/22583호, 제WO 89/00195호, 제WO 89/01476호 및 WO 03/031581호에 기재된 절차들을 포함한다. 대안적으로, 이펙터 분자가 단백질 또는 폴리펩타이드인 경우, 예를 들어, 국제 특허출원 공개 제WO 86/01533호 및 유럽 특허 제0392745호에 기재된 바와 같이 재조합 DNA 절차를 이용하여 연결을 달성할 수 있다.
- [0337] 본원에서 사용된 용어 이펙터 분자는 예를 들어, 항신생물제, 약물, 독소, 생물학적 활성 단백질, 예를 들어, 효소, 다른 항체 또는 항체 단편, 합성 또는 천연 생성 중합체, 핵산 및 이의 단편, 예를 들어, DNA, RNA 및 이의 단편, 방사성핵종, 특히 방사성요오드화물, 방사성동위원소, 킬레이팅된 금속, 나노입자 및 리포터 기, 예컨대, 형광 화합물, 또는 NMR 또는 ESR 분광법에 의해 검출될 수 있는 화합물을 포함한다.
- [0338] 이펙터 분자의 예는 세포에 유해한(예를 들어, 세포를 사멸시키는) 임의의 작용제를 포함하는 세포독소 또는 세

포독성 작용제를 포함할 수 있다. 예는 콤프레스타틴, 돌라스타틴, 에포틸론, 스타우로스포린, 메이탄시노이드, 스폰지스타틴, 리족신, 할리콘드린, 로리딘, 헤미아스테린, 탁솔, 사이토칼라신 B, 그라미시딘 D, 에티뎀 브로마이드, 에메틴, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디히드록시 안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1-데하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 및 퓨로마이신 및 이들의 유사체 또는 동족체를 포함한다.

[0339] 이펙터 분자는 항대사물질(예를 들어, 메토크세이트, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 사이타라빈, 5-플루오로우라실 데카바진), 알킬화제(예를 들어, 메클로레타민, 티오에파 클로람부실, 멜팔란, 카무스틴(BSNU) 및 로무스틴(CCNU), 사이클로토스파미드, 부셀판, 디프로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C 및 시스-디클로로디아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴), 안트라사이클린(예를 들어, 다우노루비신(이전에 다우노마이신) 및 독소루비신), 항생제(예를 들어, 닥티노마이신(이전에 악티노마이산), 블레오마이신, 미트라마이신, 안트라마이신(AMC), 칼리케아미신 또는 듀오카마이신) 및 항-유사분열 작용제(예를 들어, 빈크리스틴 및 빈블라스틴)도 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0340] 다른 이펙터 분자는 ¹¹¹In 및 ⁹⁰Y, Lu177, 비스무쓰213, 칼리포늄252, 이리듐192 및 텅스텐188/레늄188과 같은 킬레이팅된 방사성핵종; 또는 알킬포스포콜린, 토포이소머라제 I 억제제, 탁소이드 및 수라민과 같은, 그러나 이들로 제한되지 않는, 약물을 포함할 수 있다.

[0341] 다른 이펙터 분자는 단백질, 펩타이드 및 효소를 포함한다. 관심 있는 효소는 단백질분해 효소, 하이드롤라제(hydrolase), 리아제(lyase), 이소머라제(isomerases), 트랜스퍼라제(transferase)를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 관심 있는 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드는 면역글로불린, 독소, 예컨대, 아브린, 리신 A, 슈도모나스 외독소 또는 디프테리아 독소, 단백질, 예컨대, 인슐린, 중앙 피사 인자, α-인터페론, β-인터페론, 신경 성장 인자, 혈소관 유래 성장 인자 또는 조직 플라스미노겐 활성화제, 혈전제 또는 항혈관신생제, 예를 들어, 안지오스타틴 또는 엔도스타틴, 또는 생물학적 반응 변형제, 예컨대, 림포카인, 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-2(IL-2), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 신경 성장 인자(NGF) 또는 기타 성장 인자 및 면역글로불린을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0342] 다른 이펙터 분자는 예를 들어, 진단에 유용한 검출 가능한 물질을 포함할 수 있다. 검출 가능한 물질의 예는 다양한 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질, 생체발광 물질, 방사성핵종, 양전자 방출 금속(양전자 방출 단층촬영에 사용됨) 및 비방사성 상자성 금속 이온을 포함한다. 진단체로서 사용하기 위해 항체에 접합될 수 있는 금속 이온에 대해서는 일반적으로 미국 특허 제4,741,900호를 참조한다. 적합한 효소는 호스라디슈 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타 갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함하고; 적합한 보결분자단은 스트렙타비딘, 아비딘 및 바이오틴을 포함하고; 적합한 형광 물질은 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단일 클로라이드 및 파이크에리트린을 포함하고; 적합한 발광 물질은 루미놀을 포함하고; 적합한 생체발광 물질은 루시페라제, 루시페린 및 애쿠오린을 포함하고; 적합한 방사성핵종은 ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹¹¹In 및 ⁹⁹Tc를 포함한다.

[0343] 또 다른 예에서, 이펙터 분자는 생체내에서 항체의 반감기를 증가시킬 수 있고/있거나, 항체의 면역원성을 감소시킬 수 있고/있거나, 상피 장벽을 가로질러 면역 시스템으로의 항체의 전달을 향상시킬 수 있다. 이 유형의 적합한 이펙터 분자의 예는 중합체, 알부민, 알부민 결합 단백질 또는 알부민 결합 화합물, 예컨대, 국제 특허출원 공개 제W005/117984호에 기재된 분자들을 포함한다.

[0344] 이펙터 분자가 중합체인 경우, 이것은 일반적으로 합성 또는 천연 생성 중합체, 예를 들어, 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 폴리알킬렌, 폴리알케닐렌 또는 폴리옥시알킬렌 중합체, 또는 분지된 또는 비분지된 다당류, 예를 들어, 동종다당류 또는 이종다당류일 수 있다.

[0345] 상기 언급된 합성 중합체에 존재할 수 있는 특정 임의적 치환기는 하나 이상의 하이드록시, 메틸 또는 메톡시기를 포함한다.

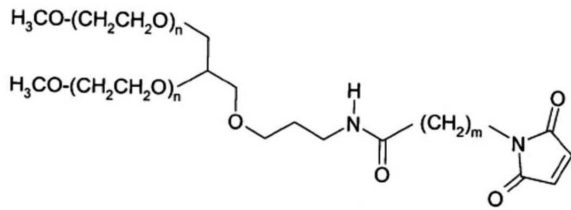
[0346] 합성 중합체의 구체적인 예는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(프로필렌글리콜), 폴리(비닐알코올) 또는 이들의 유도체, 특히 임의로 치환된 폴리(에틸렌글리콜), 예컨대, 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 또는 이들의 유도체를 포함한다.

[0347] 구체적인 천연 생성 중합체는 락토스, 아밀로스, 텍스트란, 글리코젠 또는 이들의 유도체를 포함한다.

- [0348] 한 실시양태에서, 중합체는 알부민 또는 이의 단편, 예컨대, 인간 혈청 알부민 또는 이의 단편이다.
- [0349] 본원에서 사용된 "유도체"는 반응성 유도체, 예를 들어, 말레이미드 등과 같은 티올 선택적 반응성 기를 포함하기 위한 것이다. 반응성 기는 직접적으로 또는 링커 분절을 통해 중합체에 연결될 수 있다. 이러한 기의 잔기는 일부 경우 항체 단편과 중합체 사이의 연결 기로서 생성물의 일부를 형성할 것임을 인식할 것이다.
- [0350] 중합체의 크기는 원하는 대로 변경될 수 있으나, 일반적으로 500 Da 내지 50000 Da, 예를 들어, 5000 내지 40000 Da, 예컨대, 20000 내지 40000 Da의 평균 분자량 범위 내에 있을 것이다. 중합체 크기는 특히 생성물의 의도된 용도, 예를 들어, 종양과 같은 특정 조직에 국한시키거나 순환 반감기를 연장하는 능력을 기반으로 선택될 수 있다(검토를 위해서는 문헌[Chapman, 2002, Advanced Drug Delivery Reviews, 54, 531-545] 참조). 따라서, 예를 들어, 생성물이 예를 들어, 종양의 치료에 사용되기 위해 순환계를 떠나 조직을 침투하도록 의도된 경우, 예를 들어, 분자량이 대략 5000 Da인 저분자량 중합체를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 생성물이 순환계에 남아 있는 적용의 경우, 예를 들어, 20000 Da 내지 40000 Da 범위 내의 분자량을 가진 고분자량 중합체를 사용하는 것이 유리할 수 있다.
- [0351] 적합한 중합체는 폴리알킬렌 중합체, 예컨대, 폴리(에틸렌글리콜) 또는 특히 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 또는 이들의 유도체, 및 특히 약 15000 Da 내지 약 40000 Da 범위 내의 분자량을 가진 폴리알킬렌 중합체를 포함한다.
- [0352] 한 예에서, 본 발명에 따른 항체는 폴리(에틸렌글리콜)(PEG) 모이어티에 부착된다. 한 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체 및 PEG 분자는 항체 단편에 위치한 임의의 이용 가능한 아미노산 측쇄 또는 말단 아미노산 작용기, 예를 들어, 임의의 유리 아미노, 이미노, 티올, 하이드록실 또는 카르복실 기를 통해 부착될 수 있다. 이러한 아미노산은 항체 단편에 천연적으로 존재할 수 있거나 재조합 DNA 방법의 이용을 통해 항체 내로 조작될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,219,996호 및 제5,667,425호; 국제 특허출원 공개 제W098/25971호 및 제W02008/038024호 참조). 한 예에서, 본 발명의 항체는 변형된 Fab 단편이고, 이때 변형은 이펙터 분자의 부착을 허용하는 하나 이상의 아미노산을 그의 중쇄의 C-말단에 추가하는 것이다. 적합하게는, 추가 아미노산은 이펙터 분자가 부착될 수 있는 하나 이상의 시스테인 잔기를 함유하는 변형된 힌지 영역을 형성한다. 여러 부위를 사용하여 2개 이상의 PEG 분자를 부착할 수 있다.
- [0353] 적합하게는, PEG 분자는 항체 단편에 위치한 적어도 하나의 시스테인 잔기의 티올 기를 통해 공유결합된다. 변형된 항체 단편에 부착된 각각의 중합체 분자는 단편에 위치한 시스테인 잔기의 황 원자에 공유결합될 수 있다. 공유결합은 일반적으로 디설파이드 결합 또는 특히 황-탄소 결합일 것이다. 티올 기가 부착점으로서 사용되는 경우, 적절하게 활성화된 이펙터 분자, 예를 들어, 말레이미드 및 시스테인 유도체와 같은 티올 선택적 유도체가 사용될 수 있다. 활성화된 중합체는 전술된 바와 같이 중합체 변형된 항체 단편의 제조에서 출발 물질로서 사용될 수 있다. 활성화된 중합체는 티올 반응성 기, 예컨대, α-할로카르복실 산 또는 에스테르, 예를 들어, 요오도아세트아미드, 이미드, 예를 들어, 말레이미드, 비닐 설펜 또는 디설파이드를 함유하는 임의의 중합체일 수 있다. 이러한 출발 물질은 상업적으로 입수될 수 있거나(예를 들어, Nektar(이전 명칭: Shearwater Polymers Inc.), 미국 앨라배마주 헨츠빌 소재), 통상적인 화학적 절차를 이용함으로써 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 구체적인 PEG 분자는 20K 메톡시-PEG-아민(Nektar(이전 명칭: Shearwater)); Rapp Polymere; 및 SunBio로부터 입수 가능함) 및 M-PEG-SPA(Nektar(이전 명칭: Shearwater)로부터 입수 가능함)를 포함한다.
- [0354] 한 실시양태에서, 항체는 예를 들어, 유럽 특허 제0948544호 또는 제1090037호에 개시된 방법에 따라 PEG화된, 즉 공유부착된 PEG(폴리(에틸렌글리콜))를 가진 변형된 Fab 단편, Fab' 단편 또는 diFab이다(문헌 ["Poly(ethyleneglycol) Chemistry, Biotechnical and Biomedical Applications", 1992, J. Milton Harris (ed), Plenum Press, New York, "Poly(ethyleneglycol) Chemistry and Biological Applications", 1997, J. Milton Harris and S. Zalipsky (eds), American Chemical Society, Washington DC and "Bioconjugation Protein Coupling Techniques for the Biomedical Sciences", 1998, M. Aslam and A. Dent, Grove Publishers, New York; Chapman, A. 2002, Advanced Drug Delivery Reviews 2002, 54:531-545] 또한 참조). 한 예에서, PEG는 힌지 영역 내의 시스테인에 부착된다. 한 예에서, PEG 변형된 Fab 단편은 변형된 힌지 영역에서 단일 티올 기에 공유결합된 말레이미드 기를 가진다. 라이신 잔기는 말레이미드 기에 공유결합될 수 있고, 대략 20,000 Da의 분자량을 가진 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 중합체는 라이신 잔기 상의 각각의 아민 기에 부착될 수 있다. 따라서, Fab 단편에 부착된 PEG의 총 분자량은 대략 40,000 Da일 수 있다.
- [0355] 구체적인 PEG 분자는 PEG2MAL40K로서도 알려져 있는, N,N'-비스(메톡시폴리(에틸렌 글리콜) MW 20,000) 변형된 라이신의 2-[3-(N-말레이미도)프로피온아미도]에틸 아미드를 포함한다(Nektar(이전 명칭: Shearwater)로부터 입

수 가능함).

[0356] PEG 링커의 대안적 공급원은 GL2-400MA3(이때 하기 구조에서 m은 5임) 및 GL2-400MA(이때 m은 2임)를 공급하는 NOF를 포함하고, n은 대략 450이다:

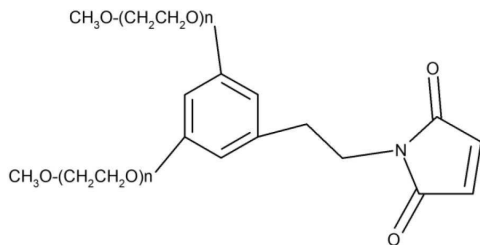


m은 2 또는 5이다.

[0357]

[0358] 따라서, 한 실시양태에서, PEG는 SUNBRIGHT GL2-400MA3으로서 알려져 있는 2,3-비스(메틸폴리옥시에틸렌-옥시)-1-([3-(6-말레이미도-1-옥소헥실)아미노]프로필옥시)헥산이다(2개의 아암 분지된 PEG, -CH2)3NHCO(CH2)5-MAL, Mw 40,000).

[0359] 하기 유형의 추가 대안적 PEG 이펙터 분자는 닥터 레디(Dr Reddy), NOF 및 젠켄(Jenkem)으로부터 입수될 수 있다:



[0360]

[0361] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 Fab 또는 Fab'는 PEG 분자에 접합된다.

[0362] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 PEG 중합체, 예를 들어, 1개 또는 2개의 중합체, 예컨대, 40 kDa 중합체 또는 중합체들을 포함하는 Fab'PEG 분자를 제공한다.

[0363] 본 개시내용에 따른 Fab'-PEG 분자는 Fc 단편과 무관한 반감기를 가진다는 점에서 특히 유리할 수 있다. 한 실시양태에서, 중합체, 예컨대, PEG 분자, 전분 분자 또는 알부민 분자에 접합된 Fab'를 제공한다. 한 실시양태에서, 중합체, 예컨대, PEG 분자, 전분 분자 또는 알부민 분자에 접합된 scFv를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 Fab 또는 Fab'는 인간 혈청 알부민에 접합된다. 한 실시양태에서, 항체 또는 단편은 예를 들어, 반감기를 증가시키기 위해 전분 분자에 접합된다. 전분을 단백질에 접합시키는 방법은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제8,017,739호에 기재되어 있다.

[0364] 본 발명은 본 발명에 따른 항체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드도 제공한다. 본 발명에 따른 단리된 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어, 화학적 프로세싱에 의해 생성된 합성 DNA, cDNA, 게놈 DNA 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0365] 분자생물학의 표준 기법을 이용하여 본 발명의 항체를 코딩하는 DNA 서열을 제조할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드 합성 기법을 이용하여 원하는 DNA 서열을 완전히 또는 부분적으로 합성할 수 있다. 부위 지정 돌연변이 유발 및 중합효소 연쇄 반응(PCR) 기법을 적절하게 이용할 수 있다.

[0366] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 단리된 폴리뉴클레오타이드는 하기 a 내지 d를 코딩한다:

[0367] a. 경쇄 가변 영역, 이때 폴리뉴클레오타이드는

[0368] i. 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47과 적어도 90% 동일하거나;

[0369] ii. 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47을 포함하거나;

[0370] iii. 본질적으로 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47로 구성됨;

[0371] b. 중쇄 가변 영역, 이때 폴리뉴클레오타이드는

- [0372] i. 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135와 적어도 90% 동일하거나;
- [0373] ii. 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135를 포함하거나;
- [0374] iii. 본질적으로 서열번호 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135로 구성됨;
- [0375] c. 경쇄 가변 영역, 이때 폴리뉴클레오타이드는
- [0376] i. 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49와 적어도 90% 동일하거나;
- [0377] ii. 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49를 포함하거나;
- [0378] iii. 본질적으로 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49로 구성됨;
- [0379] d. 중쇄 가변 영역, 이때 폴리뉴클레오타이드는
- [0380] i. 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137과 적어도 90% 동일하거나;
- [0381] ii. 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137을 포함하거나;
- [0382] iii. 본질적으로 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137로 구성됨.
- [0383] 한 실시양태에서, 본 발명은 33 또는 51 또는 55 또는 59 또는 63 또는 67 또는 71 또는 75 또는 79 또는 83 또는 87 또는 91 또는 95 또는 99 또는 103 또는 107 또는 111 또는 115 또는 119 또는 123 또는 127 또는 131 또는 135로 제공된 서열을 포함하는 본 발명의 항체 Fab' 단편, 또는 IgG1 또는 IgG4 항체의 가변 중쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 서열번호 31 또는 35 또는 39 또는 43 또는 47로 제공된 서열을 포함하는 본 발명의 항체 Fab' 단편, 또는 IgG1 또는 IgG4 항체의 가변 경쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드도 제공한다.
- [0384] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 IgG4(P) 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공하고, 이때 상기 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 53 또는 57 또는 61 또는 65 또는 69 또는 73 또는 77 또는 81 또는 85 또는 89 또는 93 또는 97 또는 101 또는 105 또는 109 또는 113 또는 117 또는 121 또는 125 또는 129 또는 133 또는 137로 제공된 서열을 포함하고, 상기 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 37 또는 41 또는 45 또는 49로 제공된 서열을 포함한다.
- [0385] 본 발명은 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 클로닝 또는 발현 벡터도 제공한다. 한 예에서, 본 발명에 따른 클로닝 또는 발현 벡터는 서열번호 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135 또는 137로부터 선택되는 서열을 포함하는 하나 이상의 단리된 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0386] 벡터를 구축할 수 있는 일반적인 방법, 형질감염 방법 및 배양 방법은 당분야에서 숙련된 자에게 잘 알려져 있다. 이와 관련하여, 문헌["Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F. M. Ausubel (ed), Wiley Interscience, New York] 및 콜드 스프링 하버 퍼블리싱(Cold Spring Harbor Publishing)에 의해 제작된 매니아티스(Maniatis) 매뉴얼을 참조한다.
- [0387] 또한, 본 발명에 따른 하나 이상의 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 본 발명의 항체를 코딩하는 하나 이상의 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 클로닝 또는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를

제공한다. 임의의 적합한 숙주 세포/벡터 시스템이 본 발명의 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열의 발현을 위해 사용될 수 있다. 세균, 예를 들어, 대장균 및 다른 미생물 시스템이 사용될 수 있거나, 진핵생물, 예를 들어, 포유동물 숙주 세포 발현 시스템도 사용될 수 있다. 적합한 포유동물 숙주 세포는 CHO, 골수종 또는 하이브리도마 세포를 포함한다.

[0388] 본 발명에 사용하기에 적합한 유형의 중국 햄스터 난소(CHO) 세포는 DHFR 선택 마커와 함께 사용될 수 있는 CHO-DG44 세포 및 CHO-DXB11 세포와 같은 dhfr- CHO 세포를 비롯한 CHO 및 CHO-K1 세포, 또는 글루타민 합성효소 선택 마커와 함께 사용될 수 있는 CHOK1-SV 세포를 포함할 수 있다. 항체를 발현하는 데 사용되는 다른 유형의 세포는 림프구 세포주, 예를 들어, NSO 골수종 세포 및 SP2 세포, COS 세포를 포함한다. 숙주 세포는 본 발명에 따른 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 발현 벡터에 의해 안정적으로 형질전환될 수 있거나 형질감염될 수 있다.

[0389] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 숙주 세포는 본 발명의 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 바람직하게는 서열번호 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135 또는 137을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터에 의해 안정적으로 형질감염된 CHO-DG44 세포이다.

[0390] 본 발명은 단일클론 항체의 생성에 적합한 조건 하에서 본 발명에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 이로써 생성된 단일클론 항체를 단리하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 KLK5 결합 항체를 제조하는 방법도 제공한다.

[0391] 항체는 중쇄 또는 경쇄만을 포함할 수 있고, 이 경우 중쇄 또는 경쇄 폴리뉴클레오타이드 서열만이 숙주 세포를 형질감염시키는 데 사용될 필요가 있다. 중쇄 및 경쇄 둘 다를 포함하는 항체의 생성을 위해, 세포주를 2개의 벡터, 즉 경쇄를 코딩하는 제1 벡터 및 중쇄를 코딩하는 제2 벡터로 형질감염시킬 수 있다. 대안적으로, 경쇄 및 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단일 벡터를 사용할 수 있다.

[0392] 따라서, 숙주 세포를 배양하고 항체를 발현시키고, 항체를 단리하고, 임의로 이를 정제하여 단리된 항체를 제공하는 방법을 제공한다. 따라서, 한 실시양태에서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 단리된 단일클론 항체, 예컨대, 인간화된 단일클론 항체, 특히 본 발명에 따른 항체를, 내독소 및/또는 숙주 세포 단백질 또는 DNA로부터 실질적으로 정제된, 특히 이들을 결합하거나 실질적으로 결합하는 상태로 제공하고, 이때 상기 단일클론 항체는 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하고,

[0393] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는

[0394] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는

[0395] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄

[0396] 를 포함한다.

[0397] 내독소를 실질적으로 결합한다는 것은 일반적으로 항체 생성물 mg당 1 EU 이하, 예컨대, 생성물 mg당 0.5 또는 0.1 EU의 내독소 함량을 의미하기 위한 것이다.

[0398] 숙주 세포 단백질 또는 DNA를 실질적으로 결합한다는 것은 일반적으로 항체 생성물 mg당 400 μ g 이하, 예컨대, mg당 100 μ g 이하, 특히 적절한 경우 mg당 20 μ g의 숙주 세포 단백질 및/또는 DNA 함량을 의미하기 위한

것이다.

- [0399] 본 발명의 항체가 병리학적 상태의 치료, 진단 및/또는 예방에 유용하기 때문에, 본 발명은 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제 중 하나 이상과 함께 본 발명에 따른 항체를 포함하는 약학 또는 진단 조성물도 제공한다.
- [0400] 바람직하게는, 약학 또는 진단 조성물은 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 항체를 포함하고, 이 항체는
- [0401] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0402] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0403] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0404] 를 포함한다.
- [0405] 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 유일한 활성 성분이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 항체는 하나 이상의 추가 활성 성분과 함께 사용된다. 대안적으로, 약학 조성물은 유일한 활성 성분인 본 발명에 따른 항체를 포함하고, 다른 치료제, 진단제 또는 완화제와 함께(예를 들어, 동시에, 순차적으로 또는 별도로) 환자에게 개별적으로 투여될 수 있다.
- [0406] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 항체, 및 1종 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하고, 이때 상기 항체는
- [0407] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0408] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄
- [0409] 를 포함하고;
- [0410] c. 상기 단일클론 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하는 전체 길이 항체이고, 이때 상기 경쇄는 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하고; 상기 중쇄는 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함한다.
- [0411] 바람직하게는, KLK5에 결합하는 항체를 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 이때 상기 항체는 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하고 서열번호 38의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 110의 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0412] 본 발명에 따른 약학 조성물은 필요한 치료 유효량을 확인하기 위해 환자에게 적절하게 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "치료 유효량"은 표적화된 질환 또는 병태를 치료하거나, 호전시키거나 예방하거나, 검출 가능

한 치료 또는 예방 효과를 나타내는 데 필요한 치료제의 양을 지칭한다. 임의의 항체의 경우, 치료 유효량은 먼저 세포 배양 어세이 또는 동물 모델, 통상적으로 설치류, 토끼, 개, 돼지 또는 영장류에서 추정될 수 있다. 동물 모델을 사용하여 적절한 농도 범위와 투여 경로도 결정할 수 있다. 그 다음, 이러한 정보는 인간에게 투여하는 데 유용한 용량 및 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다.

- [0413] 인간 대상체에 대한 정확한 치료 유효량은 질환 상태의 중증도, 대상체의 일반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감성 및 치료에 대한 내성/반응에 의해 좌우될 것이다. 일반적으로, 치료 유효량은 0.01 mg/kg 내지 500 mg/kg, 예를 들어, 0.1 mg/kg 내지 200 mg/kg, 예컨대, 100 mg/kg일 것이다. 약학 조성물은 용량당 소정양의 본 발명의 활성제를 함유하는 유닛 용량 형태로 편리하게 제공될 수 있다.
- [0414] 치료 조성물에서 약학적으로 허용되는 담체는 액체, 예컨대, 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올을 추가로 함유할 수 있다. 추가로, 보조 물질, 예컨대, 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충 물질이 이러한 조성물에 존재할 수 있다. 이러한 담체는 약학 조성물이 환자에 의한 섭취를 위해 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리 및 현탁액으로서 제제화될 수 있게 한다.
- [0415] 투여에 적합한 형태는 예를 들어, 정맥내, 흡입 가능한 또는 피하 형태로 주사 또는 주입에 의한, 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여에 적합한 형태를 포함한다. 생성물이 주사 또는 주입용인 경우, 상기 생성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액의 형태를 취할 수 있고 현탁제, 보존제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화 작용제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 본 발명에 따른 항체는 사용되기 전에 적절한 멸균 액체에 의해 재구성될 건조 형태로 존재할 수 있다. 주사 전에 액체 비히클 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태도 제조될 수 있다.
- [0416] 일단 제제화되면, 본 발명의 조성물은 대상체에게 직접적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본원은 의학의 제조를 위한 본 발명에 따른 항체의 용도를 제공한다.
- [0417] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약학 조성물은 인간 대상체에게 투여되기에 적합하다.
- [0418] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하고
- [0419] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0420] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0421] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0422] 를 포함하는 단일클론 항체를 제공한다.
- [0423] 바람직한 실시양태에서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 단일클론 항체는
- [0424] 1. 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0425] 2. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0426] 3. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 112를 포함하는 중쇄

- [0427] 를 포함한다.
- [0428] 특히, 치료에서의 사용은 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환의 치료에서의 사용을 포함한다.
- [0429] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에서 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환을 치료하는 방법으로서, KLK5에 결합하는 단일클론 항체를 치료 유효량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 상기 항체는 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하고
- [0430] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0431] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0432] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0433] 를 포함한다.
- [0434] 또 다른 측면에서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 단일클론 항체, 또는 이 단일클론 항체를 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 이때 상기 단일클론 항체 또는 조성물은 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환의 치료에 사용하기 위한 것이고, 상기 항체는
- [0435] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0436] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0437] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0438] 를 포함한다.
- [0439] 한 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 환자에서 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환을 치료하는 방법으로서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 항체를 치료 유효량으로 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 상기 항체는
- [0440] 1. 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는

- [0441] 2. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0442] 3. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 112를 포함하는 중쇄
- [0443] 를 포함한다.
- [0444] 또 다른 바람직한 실시양태에서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 단일클론 항체 또는 이 단일클론 항체를 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 이때 상기 항체 또는 약학 조성물은 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환의 치료에 사용하기 위한 것이고, 상기 항체는
- [0445] 1. 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0446] 2. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0447] 3. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 112를 포함하는 중쇄
- [0448] 를 포함한다.
- [0449] 바람직하게는, KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환은 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0450] 따라서, 본 발명은 환자에서 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합을 치료하는 방법으로서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 단일클론 항체 또는 이 단일클론 항체를 포함하는 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 상기 항체 또는 약학 조성물은
- [0451] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0452] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0453] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0454] 를 포함한다.
- [0455] 보다 바람직하게는, 상기 방법은 네더톤 증후군 및/또는 아토피성 피부염을 치료하기 위한 것이다.
- [0456] 또 다른 측면에서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 단일클론 항체 또는 이 단일클론 항체를 포함하는 약학 조성물을 제공하고, 이때 상기 항체 또는 약학 조성물은 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합의 치료에 사용하기 위한 것이고, 상기 단일클론 항체 또는 약학 조성물은
- [0457] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는

- [0458] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0459] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0460] 를 포함한다.
- [0461] 보다 바람직하게는, 상기 항체는 네더톤 증후군 및/또는 아토피성 피부염의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0462] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 환자에서 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합을 치료하는 방법으로서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 항체 또는 이 단일클론 항체를 포함하는 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 이때 상기 항체 또는 약학 조성물은
- [0463] 1. 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0464] 2. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0465] 3. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 112를 포함하는 중쇄
- [0466] 를 포함한다.
- [0467] 보다 바람직하게는, 상기 방법은 네더톤 증후군 및/또는 아토피성 피부염을 치료하기 위한 것이다.
- [0468] 또 다른 바람직한 실시양태에서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 항체 또는 이 단일클론 항체를 포함하는 약학 조성물은 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합의 치료에 사용하기 위한 것이고, 이때 상기 항체 또는 약학 조성물은
- [0469] 1. 서열번호 7을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 23을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0470] 2. 서열번호 38을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 110을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0471] 3. 서열번호 40을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 112를 포함하는 중쇄
- [0472] 를 포함한다.
- [0473] 보다 바람직하게는, 상기 항체는 네더톤 증후군 및/또는 아토피성 피부염의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0474] 대안적으로, 본 발명은 또한 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 억제제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 항체 또는 이 단일클론 항체를 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공하고, 이러한 조절이상은 바람직하게는 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암, 또는 이들의 조합, 보다 바람직하게는 네더톤 증후군 및/또는 아토피성 피부염이고, 상기 항체는
- [0475] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0476] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는

58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는

[0477] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄

[0478] 를 포함한다.

[0479] 또한, 본 발명은 예를 들어, 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암을 진단하기 위한 진단 활성제로서 또는 진단 어세이에서 KLK5에 결합하는 항체의 용도를 제공하고, 이때 상기 항체는 KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합한다.

[0480] 보다 바람직하게는, 상기 단일클론 항체는

[0481] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는

[0482] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는

[0483] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄

[0484] 를 포함한다.

[0485] 진단은 바람직하게는 생물학적 샘플에 대해 수행될 수 있다. "생물학적 샘플"은 개체로부터 수득된 다양한 유형의 샘플을 포함하고 진단 또는 모니터링 어세이에 사용될 수 있다. 상기 정의는 혈액, 예컨대, 혈장 및 혈청, 및 생물학적 기원의 다른 액체 샘플, 예컨대, 소변 및 타액, 뇌척수액, 고체 조직 샘플, 예컨대, 생검 표본, 예컨대, 피부 생검 또는 조직 배양물, 또는 이들로부터 유래한 세포 및 이들의 자손을 포괄한다. 상기 정의는 샘플의 조달 후 임의의 방식으로, 예컨대, 시약을 사용한 처리, 가용화, 또는 폴리뉴클레오타이드와 같은 특정 성분에 대한 농후화에 의해 조작된 샘플도 포함한다.

[0486] 진단 검사는 바람직하게는 인간 또는 동물의 신체와 접촉하지 않는 생물학적 샘플에 대해 수행될 수 있다. 이러한 진단 검사는 시험관내 검사로서도 지칭된다. 시험관내 진단 검사는 i) 생물학적 샘플을 본원에 기재된 항체와 접촉시키는 단계; 및 ii) 항체와 KLK5의 결합을 검출하는 단계를 포함하는, 개체로부터 수득된 생물학적 샘플에서 KLK5를 검출하는 시험관내 방법에 의존할 수 있다. 검출된 KLK5 수준 또는 특정 번역 후 변형된 형태의 KLK5(임의의 전구형태를 포함함)의 존재를 적절한 대조군과 비교함으로써, KLK5의 조절이상 또는 KLK5 역제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환을 확인할 수 있다. 따라서, 이러한 검출 방법은 대상체(배아 또는 태아를 포함함)가 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 역제의 조절이상을 특징으로 하는 질환을 갖거나 이러한 질환을 발생시킬 위험이 있는지를 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0487] 따라서, 본 발명은 KLK5에 결합하는 항체로서, KLK5, 바람직하게는 인간 KLK5에 결합하는 항체를 제공하고, 이때 이 항체는 KLK5의 조절이상 또는 KLK5 역제의 조절이상을 특징으로 하는 하나 이상의 질환의 진단, 바람직하게는 네더톤 증후군, 아토피성 피부염, 어린선, 주사비, 천식 또는 암, 예컨대, 난소암 또는 방광암의 진단에

사용하기 위한 것이고, 상기 항체는

- [0488] a. 서열번호 1 또는 7 또는 8 또는 9를 포함하는 CDR-L1, 서열번호 2를 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 3을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 4를 포함하는 CDR-H1, 서열번호 5를 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 6 또는 서열번호 10 내지 29, 바람직하게는 10, 11, 13 내지 16, 18, 20, 22 내지 25, 27 또는 29 중 어느 한 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0489] b. 서열번호 30 또는 34 또는 38 또는 42 또는 46을 포함하는 가변 경쇄; 및 서열번호 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 102 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 122 또는 126 또는 130 또는 134, 바람직하게는 32 또는 50 또는 54 또는 58 또는 62 또는 66 또는 70 또는 74 또는 78 또는 82 또는 86 또는 90 또는 94 또는 98 또는 106 또는 110 또는 114 또는 118 또는 126 또는 134를 포함하는 가변 중쇄; 또는
- [0490] c. 서열번호 36 또는 40 또는 44 또는 48을 포함하는 경쇄; 및 서열번호 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 104 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 124 또는 128 또는 132 또는 136, 바람직하게는 52 또는 56 또는 60 또는 64 또는 68 또는 72 또는 76 또는 80 또는 84 또는 88 또는 92 또는 96 또는 100 또는 108 또는 112 또는 116 또는 120 또는 128 또는 136을 포함하는 중쇄
- [0491] 를 포함한다.
- [0492] 본 발명에 포함된 서열은 표 1에 표시되어 있다:

표 1

명칭	서열 번호	서열
CDR-L1	1	QSSQSVYNNNDLA
CDR-L2	2	RASTLAS
CDR-L3	3	LGGYDDDVDTYT
CDR-H1	4	GFSLSSYGMS
CDR-H2	5	IISSSGSTYYASWAKG
CDR-H3	6	DHIYRYDDYGDYPTYYGMDP
CDR-L1 Q1R	7	RSSQSVYNNNDLA
CDR-L1 Q1K	8	KSSQSVYNNNDLA
CDR-L1 Q1H	9	HSSQSVYNNNDLA
CDR-H3 D19N	10	DHIYRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 D19E	11	DHIYRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y4F	12	DHIFRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y6F	13	DHIYRFDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y9F	14	DHIYRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y12F	15	DHIYRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y15F	16	DHIYRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y16F	17	DHIYRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 T14N	18	DHIYRYDDYGDYPNYYGMNP
CDR-H3 T14V	19	DHIYRYDDYGDYPVYYGMNP
CDR-H3 T14S	20	DHIYRYDDYGDYPSYYGMNP
CDR-H3 Y4F/D19N	21	DHIFRYDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y6F/D19N	22	DHIYRFDDYGDYPTYGMNP
CDR-H3 Y9F/D19N	23	DHIYRYDDYGDYPTYGMNP

[0493]

CDR-H3 Y12F/D19N	24	DHIYRYDDYGDFPTYYGMNP
CDR-H3 Y15F/D19N	25	DHIYRYDDYGDYPTFYGMNP
CDR-H3 Y16F/D19N	26	DHIYRYDDYGDYPTYFGMNP
CDR-H3 T14N/D19N	27	DHIYRYDDYGDYPNYYGMNP
CDR-H3 T14V/D19N	28	DHIYRYDDYGDYPVYYGMNP
CDR-H3 T14S/D19N	29	DHIYRYDDYGDYPSYYGMNP
토끼 VL	30	AVVLTQTPSPMSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGQPPKL LIYRASTLASGVPSRFRSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDD DVDTYTFGGGTEVVVK
토끼 VL 뉴클레오타이드	31	gcagtcgtgctgactcagacaccatcacccatgtctgcagctgtggga ggcacagtccaccatcagttgccagtcagagtggttataataat aacgacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcctaagctc ctgatctacagggcatccactctggcatctggggtcccgtcgcggttc agcggcagtggtatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgtg cagtgtagcagatgctgccacttactactgtctaggcgggtatgatgat gatggtgatacgtataactttcggcggaggaggaccgaggtggtggtcaa
토끼 VH	32	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKLEWIG IISSSGSTYYASWAKGRFTISKSTSTVLDKIASPTTEDTATYFCARDH IYRYDDYGDYPTYYGMDPFGPGLVTVSS
토끼 VH 뉴클레오타이드	33	cagtcggtggaggagtcggggggtcgcctggtcacgcctgggacacc ctgacactcacctgcacagtctctggattctccctcagtagctatgga atgagctgggtccgccaggtccagggaaggggctggaatggatcgga attatagtagtagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc cgattcacatctccaagacctcgaccacggtggtatctgaaaatcgcc agtcggacaaccgaggacacggccacctatctgtgcccagagatcac atctataggtacgatgactatggtgattaccctacctactacggcatg gaccttggggcccaggcaccctgggtcaccgtctcgagc
10273 gL2 VL	34	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDTYTFGGGTKVEIK
10273 gL2 VL 뉴클레오타이드	35	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtggg gatagagtcaccatcacctgtcagtcgagccagtcagtgtaacaac aacgacctggcctggtatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggctcaacgctcgcgtcgggagtgcttagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggcggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggggaccaaagtggaaatcaag
10273 gL2 경쇄	36	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDTYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF

[0494]

		YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10273 gL2 경쇄 뉴클레오타이드	37	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtgggg gatagagtcaccatcacctgtcagtcgagccagtcagtgtaacaac aacgacctggcctggatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggctcaacgctcgcgtcgggagtgccatagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggagggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggaccacaaagtggaaatcaag cgtacggtggcgcctccctccgtgttcacatcttcccaccctccgacgag cagctgaagtcggcaccgctccgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccctcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgacctgcag tccggcaactcccaggaatccgtcaccgagcaggactccaaggacagc acctactccctgtcctccaccctgacctgtccaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggccctgtccagc cccgtagcaagtccttcaaccggggcgagtgc
10273 gL2 VL Q1R	38	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDITYTFGGGTKVEIK
10273 gL2 VL Q1R 뉴클레오타이드	39	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtgggg gatagagtcaccatcacctgtcggtcgagccagtcagtgtaacaac aacgacctggcctggatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggctcaacgctcgcgtcgggagtgccatagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggagggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggaccacaaagtggaaatcaag
10273 gL2 경쇄 Q1R	40	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDITYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10273 gL2 경쇄 Q1R 뉴클레오타이드	41	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtgggg gatagagtcaccatcacctgtcggtcgagccagtcagtgtaacaac aacgacctggcctggatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggctcaacgctcgcgtcgggagtgccatagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggagggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggaccacaaagtggaaatcaag cgtacggtggcgcctccctccgtgttcacatcttcccaccctccgacgag cagctgaagtcggcaccgctccgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccctcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgacctgcag tccggcaactcccaggaatccgtcaccgagcaggactccaaggacagc acctactccctgtcctccaccctgacctgtccaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggccctgtccagc cccgtagcaagtccttcaaccggggcgagtgc
10273 gL2 VL Q1K	42	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCKSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDITYTFGGGTKVEIK

[0495]

10273 gL2 VL Q1K 뉴클레오타이드	43	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtgggg gatagagtcaccatcacctgtaaatcgagccagtcagtgtaacaacaac aacgacctggcctggatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggcctcaacgctcgcgtcgggagtgcttagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggagggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggggaccaaagtggaaatcaag
10273 gL2 경쇄 Q1K	44	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCKSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10273 gL2 경쇄 Q1K 뉴클레오타이드	45	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtgggg gatagagtcaccatcacctgtaaatcgagccagtcagtgtaacaacaac aacgacctggcctggatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggcctcaacgctcgcgtcgggagtgcttagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggagggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggggaccaaagtggaaatcaag cgtacgggtggcgcctccctccgtggttcatcttcccaccctccgacgag cagctgaagtcgggcaccgctccgtcgtgtgctgctgaacaacttc taccctcgagaggccaagtgagtggaaggtggacaacgcccctgcag tccggcaactcccaggaaatccgtcaccgagcaggactccaaggacagc acctactccctgtcctccaccctgacctgtccaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacccctgcgaagtgaccaccaggcctgtccagc ccggtgaccaagtccttcaaccggggcgagtgc
10273 gL2 VL Q1H	46	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCHSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDYTFGGGTKVEIK
10273 gL2 VL Q1H 뉴클레오타이드	47	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtgggg gatagagtcaccatcacctgtcactcgagccagtcagtgtaacaacaac aacgacctggcctggatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggcctcaacgctcgcgtcgggagtgcttagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggagggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggggaccaaagtggaaatcaag
10273 gL2 경쇄 Q1H	48	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCHSSQSVYNNNDLAWYQQKPGKAPKL LIYRASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLGGYDD DVDYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10273 gL2 경쇄 Q1H 뉴클레오타이드	49	gccattcaactgactcagtcctccatcctccctgtccgcatccgtgggg gatagagtcaccatcacctgtcactcgagccagtcagtgtaacaacaac aacgacctggcctggatcagcagaagccgggaaaggctcccaagttg ctgatctaccgggcctcaacgctcgcgtcgggagtgcttagccgcttt tccggttccggatctggcaccgacttactctcaccatttcgagcctt caaccggaggacttcgccacttactactgcctgggagggttacgatgac gatgtggacacctacaccttcggcggaggggaccaaagtggaaatcaag cgtacgggtggcgcctccctccgtggttcatcttcccaccctccgacgag

[0496]

		cagctgaagtccggcaccgcctccgtcgtgtgcctgctgaacaacttc taccocgcgaggccaaggtgcagtggagggtggacaacgccctgcag tccggcaactcccaggaatccgtcaccgagcaggactccaaggacagc acctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggccctgtccagc cccgtgaccaagtccttcaaccggggcgagtgc
10273 gH1 VH	50	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S
10273 gH1 VH 뉴클레오타이드	51	gaagtgcagctcgtcgaatccggagggtggactggtgcagccaggcggga agcctcaggttgctcctgcgcggtgtcaggggtcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacaggccccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgcctcttggggccaag ggacgggtcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgcgggcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgcacttac tacggaatggaccctgggtcaaggcaccactgtgactgtctcgcagc
10273 gH1 중쇄	52	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH1 중쇄 뉴클레오타이드	53	gaagtgcagctcgtcgaatccggagggtggactggtgcagccaggcggga agcctcaggttgctcctgcgcggtgtcaggggtcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacaggccccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgcctcttggggccaag ggacgggtcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgcgggcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgcacttac tacggaatggaccctgggtcaaggcaccactgtgactgtctcgcagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgcctccgg tccacctccgagtctaccgctctgggctgcctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgccctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccccctgcccctgcccct gaatttctggggggaccttccgtgttctgttcccccaagcccaag gacaccctgatgatctcccggaaccccggaagtgcctgctggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccagggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgcccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc

[0497]

		gagccccaggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctgggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtcacaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgagggctccttcttctgtactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggcctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH1 VH D19N	54	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S
10273 gH1 VH D19N 뉴클레오타이드	55	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccagggcgga agcctcaggttgctcctgctcgggtgtcaggggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacagggcccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttggggccaag ggacggttcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgccccgagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaaccctgggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH1 중쇄 D19N	56	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH1 중쇄 D19N 뉴클레오타이드	57	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccagggcgga agcctcaggttgctcctgctcgggtgtcaggggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacagggcccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttggggccaag ggacggttcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgccccgagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaaccctgggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctaaaagggcccctccgtgttccctctggccccttgtcccgg tccacctccgagctaccgcccgtctgggctgcctgggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgctcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtacggcccctcctgccccccctgccctgccct gaatttctgggaggacctccgtgttctgttcccccaagcccaag gacaccctgatgatctcccggacccccgaagtgacctgctggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattgggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacgggcaagagtacaagtgaagggtgtccaacaagggcctg

[0498]

		ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctgggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtcacaaggccagcccgagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH1 VH D19E	58	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M E P W G Q G T T V T V S S
10273 gH1 VH D19E 뉴클레오타이드	59	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccagggcggga agcctcaggttgtcctgctgctgggtgtcaggggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacagggccccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttgggccaag ggacggttcaccatctcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgctgggcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcgatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccggacttac tacggaatggagccctgggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH1 중쇄 D19E	60	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M E P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH1 중쇄 D19E 뉴클레오타이드	61	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccagggcggga agcctcaggttgtcctgctgctgggtgtcaggggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacagggccccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttgggccaag ggacggttcaccatctcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgctgggcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcgatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccggacttac tacggaatggagccctgggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgctcccgg tccacctccgagcttaccggcctctgggctgctgggtcaaggactac ttccccgagccccgtgacagtgctcctggaactctggcgccccctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgctgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgctgctgacctgccccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccccctcctgccccccctgccccctgccccct gaatttctgggaggaccttccgtgttctgttcccccaaaagcccaag gacacctgatgatctcccggacccccgaagtgaactgctggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccggaggtccagttcaattgggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac

[0499]

		tggctgaacggcaagagtagacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctgggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtgcaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctctgactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccaggaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH4 VH	62	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYGMSSWRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S
10273 gH4 VH 뉴클레오타이드	63	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgcccctccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccggctgaggacaccgcccgtgtaactactgcgc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH4 중쇄	64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYGMSSWRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH4 중쇄 뉴클레오타이드	65	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgcccctccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccggctgaggacaccgcccgtgtaactactgcgc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgcctccgg tccacctccgagcttaccgcccctctgggctgctgggtcaaggactac ttccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgccctcctccagcctgggccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctcctgccccccctgacctgacct gaatttctgggcccacctccgtgttccctgttcccccaagccaag gacacctgatgatctccggacccccgaagtgacctgctgggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattgggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc

[0500]

		aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccg gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccgagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctctgactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH4 VH D19N	66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S
10273 gH4 VH D19N 뉴클레오타이드	67	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccaggcggga agcctcaggttgctcctgctcggcttcagggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacaggccccctggcaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgcctcttgggccaag ggacggttcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgctgggcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcgatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaacccctggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH4 중쇄 D19N	68	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH4 중쇄 D19N 뉴클레오타이드	69	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccaggcggga agcctcaggttgctcctgctcggcttcagggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacaggccccctggcaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgcctcttgggccaag ggacggttcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgctgggcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcgatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaacccctggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgcctccgg tccacctccgagtctaccgctctctgggctgctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgccctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgctgctgagctcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgcccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccccccctgcccctgcccct gaatttctggggggaccttccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacaccctgatgatctcccggacccccgaagtgacctgctggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac

[0501]

		ggcgtggaagtgcacaatgccagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgctcogtgcctgaccgtgctgcaccaggac tggtgtaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgaggctccttcttctctgtactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggaag
10273 gH5 VH	70	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWV GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S
10273 gH5 VH 뉴클레오타이드	71	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttctgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtgggtc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caatgaactcgctgcccgtgaggacaccgcccgtgtactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH5 중쇄	72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWV GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH5 중쇄 뉴클레오타이드	73	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttctgtccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtgggtc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caatgaactcgctgcccgtgaggacaccgcccgtgtactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gettctaaaagggcccctcogtgttccctctggccccttgctcccgg tccacctccgagctaccgcccgtctgggctgcctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgctcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctcctgccccccctgcccctgcccct gaatttctgggaggaccttccgtgttctctgttcccccaaggcccaag gacaccctgatgatctcccggacccccgaagtgacctgcgtgggtggtg

[0502]

		gacgtgtcccaggaagatcccagaggtccagttcaattgggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctgggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtgccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgagcggctccttcttctgtactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH5 VH D19N	74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWV GI I S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S
10273 gH5 VH D19N 뉴클레오타이드	75	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccaggcggga agcctcaggttgtcctgcgcgggtgtcagggttcagcctgtcgtcatac ggaaatgtcctgggtcagacagggcccctggcaaaggccttgagtgggtc gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttgggccaag ggacggttcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgcccgcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcgatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaacccctggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH5 중쇄 D19N	76	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWV GI I S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH5 중쇄 D19N 뉴클레오타이드	77	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccaggcggga agcctcaggttgtcctgcgcgggtgtcagggttcagcctgtcgtcatac ggaaatgtcctgggtcagacagggcccctggcaaaggccttgagtgggtc gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttgggccaag ggacggttcaccatttcgaaggacagctcgaagaacaccgtgtatctg cagatgaacagcctgcccgcagaggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcgatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaacccctggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctaaaagggcccctccgtgtccctctggccccttgctcccgg tccacctccgagtctaccgcccgtctgggctgcctgggtcaaggactac ttccccgagcccgtgacagtgctcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggcccctccctgccccctgcccctgcccct gaatttctgggcccagccttccgtgttctgttcccccaagcccaag

[0503]

		gacaccctgatgatctcccggacccccgaagtgacctgcgtgggtggg gacgtgtcccaggaagatcccgaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgetccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH8 VH	78	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S R D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S
10273 gH8 VH 뉴클레오타이드	79	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgcccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagccgggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccgtgaggacaccgcccgtgtactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH8 중쇄	80	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S R D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH8 중쇄 뉴클레오타이드	81	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgcccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagccgggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccgtgaggacaccgcccgtgtactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgetccgg tccacctccgagtctaccgcccgtctgggctgcctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtgctgacctgccctcctccagcctggggaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccccctgccccctgccccct

[0504]

		gaatttctgggaggaccttccgtgttctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctcccgacccccgaagtgaacctgctggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccg gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgcccgtggaatgggagtcacaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcagcggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH8 VH D19N	82	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GISSSGSTYYASWAKGRFTISRDSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDYGDYPTYTYGMNPNWGQGTITVTVSS
10273 gH8 VH D19N 뉴클레오타이드	83	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccagggcggga agcctcaggttgctcctgctgctgctcagggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacagggccccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttgggccaag ggacggttcaccatctcggggacagctcgaagaacaccggtgatctg cagatgaacagcctgctgggacagggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaaccctggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH8 중쇄 D19N	84	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GISSSGSTYYASWAKGRFTISRDSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDYGDYPTYTYGMNPNWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNNHTQKSLSLSLGK
10273 gH8 중쇄 D19N 뉴클레오타이드	85	gaagtgcagctcgtcgaatccggaggtggactggtgcagccagggcggga agcctcaggttgctcctgctgctgctcagggttcagcctgtcgtcatac ggaatgtcctgggtcagacagggccccctggcaaaggccttgagtggatt gggatcatctcctcctccgggtccacctactacgctcttgggccaag ggacggttcaccatctcggggacagctcgaagaacaccggtgatctg cagatgaacagcctgctgggacagggacaccgctgtgtactactgtgcc cgcatcacatctaccgctatgacgactacggcgattaccgacttac tacggaatgaaccctggggtcaaggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttctccgg tccacctccgagtctaccgctctgggctgctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgctgctgagctcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgcccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag

[0505]

		<p>cggggtggaatctaagtacggcctcctgccccctgcctgccct gaatttctgggcgaccttccgtgttctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccgaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aacagggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctacctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggcctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag</p>
10273 gH10 VH	86	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDYGDYPTYYGMDPWGQGTTVTVSS</p>
10273 gH10 VH 뉴클레오타이드	87	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactttgtacctc caaatgaactcgctgccccgctgaggacaccgcccgtgactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc</p>
10273 gH10 중쇄	88	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDYGDYPTYYGMDPWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVKRVERESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTIISKAKQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK</p>
10273 gH10 중쇄 뉴클레오타이드	89	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactttgtacctc caaatgaactcgctgccccgctgaggacaccgcccgtgactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gettctaaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgtcccgg tccacctccgagtctaccgcccgtctgggctgcctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgccccctcctccagcctgggcaccaagacc</p>

[0506]

		tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtagcgcctccctgccccctgcccctgcccct gaatttctgggacaccttccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacaccctgatgatctcccgacccccgaagtgacctgctggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccg gagccccaggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH10 VH D19N	90	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDYGDYPTYGYMNPWGQGTITVTVSS
10273 gH10 VH D19N 뉴클레오타이드	91	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactttgtacctc caaatgaactcgtcgggctgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactacccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH10 중쇄 D19N	92	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDYGDYPTYGYMNPWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGKTYTCNVNDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTI SKAKQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNNHYTQKSLSLSLGK
10273 gH10 중쇄 D19N 뉴클레오타이드	93	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactttgtacctc caaatgaactcgtcgggctgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactacccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggcccctccgtgttccctctggccccttgctcccg tccacctccgagctaccgcccgtctgggctgcctgggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc

[0507]

		ctgtcctccgctcgtgaccgtgcctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccccctgccctgccct gaatttctgggggacettccgtgttctgttcccccaagcccaag gacaccctgatgatctcccgaccctccgaagtgacctgctggtggg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccg gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtcacaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgagggcctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH11 VH	94	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S
10273 gH11 VH 뉴클레오타이드	95	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgcccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagccgggacaactccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccggctgaggacaccgcccgtgtactactgcgc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH11 중쇄	96	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH11 중쇄 뉴클레오타이드	97	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgcccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagccgggacaactccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccggctgaggacaccgcccgtgtactactgcgc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac tacggaatggacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgctccgg tccacctccgagcttaccgcccgtctggtgctcctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc

[0508]

		ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctcctgccccctgccctgccct gaatttctgggaggaccttccgtgttctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctcccgacccccgaagtgaactgctggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgctcgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctg ccctccagcatcgaagaccatctccaaggccaagggccagccccg gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccctacaccagaagtc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH11 VH D19N	98	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S
10273 gH11 VH D19N 뉴클레오타이드	99	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgacctgctccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagccgggacaactccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcgcgggctgaggacaccgacctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactacccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH11 중쇄 D19N	100	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH11 중쇄 D19N 뉴클레오타이드	101	gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgacctgctccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagccgggacaactccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcgcgggctgaggacaccgacctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactacccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccccctccgtgttccctctggcccccttgcctccgg tccacctccgagctctaccgacctctgggctgctggtcaaggactac

[0509]

		<p>ttccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcggtcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctgggaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctcctgccccctgacctgccct gaatttctgggaggaccttccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctcccgacccccgaagtgacctgctggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggcggtgaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgctcctgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgctggtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accccccctgtgctggacagcgagcgtccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgcctcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag</p>
10273 gH1 VH Y4F D19N	102	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCA RDHIFRYDDYGDYPTY YGMNFWGQGT TVTVSS</p>
10273 gH1 VH Y4F D19N 뉴클레오타이드	103	<p>Gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcggggtgaggacaccgctgtactactgccc cgcgatcacatcttccgctatgatgactacggggactacccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcagac</p>
10273 gH1 중쇄 Y4F D19N	104	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCA RDHIFRYDDYGDYPTY YGMNFWGQGT TVTVSSASTKGPSVFLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLK</p>
10273 gH1 중쇄 Y4F D19N 뉴클레오타이드	105	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcggggtgaggacaccgctgtactactgccc cgcgatcacatcttccgctatgatgactacggggactacccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcagac</p>

[0510]

		gcttctacaaagggccctccgtgttccctctggcccttgctcccgg tccacctccgagctctaccgccgctctgggctgctgggcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcaacaccttccctgcccgtgctgagctcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgcccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccccctgcccctgcccct gaatttctgggaggaccttccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctccggacccccgaagtgacctgctgggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH1 VH Y6F D19N	106	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GIISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRFDDYGDYPTYYGMNPGQGTTVTVSS
10273 gH1 VH Y6F D19N 뉴클레오타이드	107	Gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgcccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcgcgggctgaggacaccgcccgtgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctttgatgactacggggactaccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH1 중쇄 Y6F D19N	108	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GIISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRFDDYGDYPTYYGMNPGQGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNNHYTQKSLSLSLGK
10273 gH1 중쇄 Y6F D19N 뉴클레오타이드	109	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggctttcttgtgcccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcgcgggctgaggacaccgcccgtgtactactgcgcc

[0511]

		<p>cgcgatcacatctaccgctttgatgactacggggactaccggacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggccctccgtgttccctctggcccttgctcccgg tccacctccgagcttaccgcccgtctgggctgacctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggctgtcacaccttccctgcccgtgctgagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtgctgaccgtgccctcctccagcctggggaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtagcggccctccctgccccctgccccctgccccct gaattctggggcgaccttccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacaccctgatgatctccggacccccgaagtgacctgctggtggtg gactgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggctggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaaaggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagcccaggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgcccgtggaatgggagtcacaagggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag</p>
10273 gH1 VH Y9F D19N	110	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDFGDYPTYGYMNPWGQGTTVTVSS</p>
10273 gH1 VH Y9F D19N 뉴클레오타이드	111	<p>Gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggctctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtgcccgtgaggacaccgcccgtgactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgacttcggggactaccggacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc</p>
10273 gH1 중쇄 Y9F D19N	112	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDFGDYPTYGYMNPWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGKTYITCNVDHKPSNTKVKDRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNNHYTQKSLSLSLGK</p>
10273 gH1 중쇄 Y9F D19N	113	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccgggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggctctggagtggatc</p>

[0512]

<p>뉴클레오타이드</p>		<p>ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgctgggctgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgacttcggggactaccgacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggcccctcctgtgtccctctggccccttgctcccgg tccacctccgagcttaccgcccgtctgggctgctgggcaaggactac ttccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcccctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcctgctgcagtccctccggcctgtactcc ctgtcctccgctgctgaccgtgcccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagcccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggcccctccctgccccccctgcccctgcccct gaatttctgggaggaccttccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctcccggacccccgaagtgacctgctggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccagggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagcccgc gagccccagggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgcccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgagcggctccttcttctctgactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagtcct ctgtccctgagcctgggcaag</p>
<p>10273 gH1 VH Y12F D19N</p>	<p>114</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWIGI IISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHI YRYDDYGDFTYYGMNPNWGQTTVTVSS</p>
<p>10273 gH1 VH Y12F D19N 뉴클레오타이드</p>	<p>115</p>	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaaggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgctgggctgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggacttcccacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc</p>
<p>10273 gH1 중쇄 Y12F D19N</p>	<p>116</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWIGI IISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHI YRYDDYGDFTYYGMNPNWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPFFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYTQKSLSLSLGK</p>

[0513]

<p>10273 gH1 중쇄 Y12F D19N 뉴클레오타이드</p>	<p>117</p>	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgcccgtgcccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccggctgaggacaccgcccgtgactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggacttcccacacctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggcccctccgtgttccctctggccccttgctcccgg tccacctccgagctaccgcccgtctgggctgcctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgactcc ctgtcctccgtcgtgacctgcccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtacggcccctccctgccccccctgccctgccct gaatttctgggaggaccttccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacaccctgatgatctcccggacccccgaagtgcactgcgtggtggg gacgtgtcccaggaagatcccgaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgacggcaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccagggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgcccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcagcgcctccttctcctgtactct cggctgacctgagcaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag</p>
<p>10273 gH1 VH Y15F D19N</p>	<p>118</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T F Y G M N P W G Q G T T V T V S S</p>
<p>10273 gH1 VH Y15F D19N 뉴클레오타이드</p>	<p>119</p>	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgcccgtgcccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccggctgaggacaccgcccgtgactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactacccgaccttc tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc</p>
<p>10273 gH1 중쇄 Y15F D19N</p>	<p>120</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T F Y G M N P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D</p>

[0514]

		IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNNHYTQKSLSLSLGK
10273 gH1 중쇄 Y15F D19N 뉴클레오타이드	121	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccgtgaggacaccgcccgtgtaactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgaccttc tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggcccctcgtgttccctctggccccttgctcccgg tccacctccgagtctaccgcccgtctgggctgctgggcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctggggaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctcctgccccctgcccctgcccct gaattctggggcgacctcctggttccctgttcccccaagccaag gacacctgatgatctccggacccccgaagtgacctgctgggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccagggtccagttcaattggtagctggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaagggcctg cctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagcccaggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctgggcaagggttctacctccgac attgcccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH1 VH Y16F D19N	122	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDHI YRYDDYGDYPTYFGMNPWGQGT TTVTVSS
10273 gH1 VH Y16F D19N 뉴클레오타이드	123	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcccgtgaggacaccgcccgtgtaactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac ttcgggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH1 중쇄 Y16F D19N	124	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDHI YRYDDYGDYPTYFGMNPWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGKTYITCNVDHKPSNTKVKDRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVD

[0515]

		GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSLKG
10273 gH1 중쇄 Y16F D19N 뉴클레오타이드	125	gaagtgacgctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgctcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcggtgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgacctac ttcggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctaaaagggccctccgtgttccctctggcccttctgctcccg tccacctccgagcttaccgccgctctgggctgcctgggcaaggactac tccccgagccccgtgacagtgctcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtagccctccctgccccctgccccctgccccct gaatttctggcgggaccttccgtgttctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctcccgacccccgaagtgacctgcgtgggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagccccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaagagtacaagtgaagggtgtccaacaagggccaag ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccaggtgtacacctgccccctagccaggaaagagatgaccaag aaccaggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctctgactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH1 VH T14N D19N	126	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P N Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S
10273 gH1 VH T14N D19N 뉴클레오타이드	127	gaagtgacgctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgctcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgctgcggtgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccggaactac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH1 중쇄 T14N D19N	128	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P N Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R

[0516]

		STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
10273 gH1 중쇄 T14N D19N 뉴클레오타이드	129	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgctcatggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcgcgggtgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccggaactac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggcccctccgtgttccctctggccccttgcctccgg tccacctccgagctaccgcccgtctgggtgcctgggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagctcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgccctcctccagcctgggcaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccccccctgcccctgcccct gaatttctggggcgacctccgtgttccctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctccggacccccgaagtgcctgctggtgggtggtg gacgtgtcccaggaagatcccagggtccagttcaattggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaacggcaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaagggcctg ccctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccagggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccagggtgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccctccgac attgcccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggaacagcagcggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
10273 gH1 VH T14V D19N	130	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKLEWI GIISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCA RDHIYRYDDYGDYPVYYGMNPNWGQGTITVTVSS
10273 gH1 VH T14V D19N 뉴클레오타이드	131	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgctcatggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtcgcgggtgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgggtgtac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc

[0517]

<p>10273 gH1 중쇄 T14V D19N</p>	<p>132</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWIGI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCARDHIYRYDDYGDYPVYGMNPNWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPEVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVKDRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYHTQKSLSLSLGK</p>
<p>10273 gH1 중쇄 T14V D19N 뉴클레오타이드</p>	<p>133</p>	<p>gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgctcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caatgaactcgctgctggggtgaggacaccgctgtactactgcgcc cgcatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgggtgtac tacggaatgaacccttgggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctacaaagggcccctcgtgttccctctggccccttgtcccgg tccacctccgagtctaccgctctgggctgctggtcaaggactac tccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgacctcc ggctgcacaccttccctgctgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgacctgcccctcctccagcctgggcaaccaagacc tacacctgtaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtagcggccctccctgccccccctgcccctgcct gaattctgggcggaacctcctggttctctgttcccccaagccaag gacaccctgatgatctccgggacccccgaagtgacctgctggtggtg gactgtcccaggaagatcccagggtccagttcaattggtacgtggac ggctggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggac tggctgaacggcaaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaaggccctg cctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagcccagggtgtacaccctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccagggtgtccctgacctgtctggtcaagggttcttaccctccgac attgccgtggaatgggagtccaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctgtactct cggctgacctggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag</p>
<p>10273 gH1 VH T14S D19N</p>	<p>134</p>	<p>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWIGI ISSSGSTYYASWAKGRFTISKDSSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCARDHIYRYDDYGDYPSYGMNPNWGQGTITVTVSS</p>
<p>10273 gH1 VH T14S D19N 뉴클레오타이드</p>	<p>135</p>	<p>Gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagcccggagga tccctgaggctttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac gggatgctcgtgggtcagacaagcaccaggaaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggtcaacctactacgcgtcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caatgaactcgctgctggggtgaggacaccgctgtactactgcgcc</p>

[0518]

		cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgctcctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc
10273 gH1 중쇄 T14S D19N	136	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSSYGMWVRQAPGKGLEWI GI I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K D S S K N T V Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P S Y Y G M N P W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K
10273 gH1 중쇄 T14S D19N 뉴클레오타이드	137	gaagtgcagctcgtcgaatccggtggcggactggtgcagccccggagga tccctgaggetttcttgtgccgtgtccgggttctccctgagctcctac ggatgtcgtgggtcagacaagcaccaggaagggtctggagtggatc ggaattatctcctcctcgggctcaacctactacgctcatgggccaag ggccggttcaccattagcaaggacagctccaagaacactgtgtacctc caaatgaactcgtgcgggctgaggacaccgctgtactactgctcgc cgcgatcacatctaccgctatgatgactacggggactaccgctcctac tacggaatgaacccttggggacagggcaccactgtgactgtctcgagc gcttctaaaagggccccctcgtgttccctctggcccccttctcctc tccacctccgagcttaccgctcctcgggctgctgggtcaaggactac tccccgagccccgtgacagtgctcctggaactctggcgcctgacctcc ggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtcctccggcctgtactcc ctgtcctccgtcgtgaccgtgccctcctccagcctgggcaccaagacc tcacctgtaacgtggaccacaagccctccaaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccccctcctgccccccctgccccctg gaatttctgggaggaccttccgtgttctgttcccccaagcccaag gacacctgatgatctcccgaccgccgaagtgacctgctggtgggtg gacgtgtcccaggaagatcccaggtccagttcaattgggtacgtggac ggcgtggaagtgcacaatgccaagaccaagcccagagaggaacagttc aactccacctaccgggtggtgctccgtgctgaccgtgctgcaccaggac tggctgaacggcaagagtacaagtgaagggtgtccaacaagggcctg cctccagcatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgc gagccccagggtgtacacctgccccctagccaggaagagatgaccaag aaccagggtgtccctgacctgtctgggtcaagggttcttaccctccgac attgcccgtggaatgggagtcacaacggccagcccagagaacaactacaag accacccccctgtgctggacagcgacggctccttcttctctactct cggctgaccgtggacaagtcccgggtggcaggaaggcaacgtcttctcc tgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcc ctgtccctgagcctgggcaag
인간 IGKV1D- 13 JK4 수용자 프레임워크	138	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASS LESGVPSRFRSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEI K
인간 IGKV1D- 13 JK4 수용자 프레임워크	139	gcatccagttgaccagctcctcctcctcctgctgcatctgtaggagacag agtcaccatcacttgcggggcaagtccagggcattagcagtgctttagcctgg atcagcagaaaccagggaagctcctaagctcctgatctatgatgcctccagt ttggaaagtgggtcccatcaaggttcagcggcagtggtctgggacagattt cactctaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtc

[0519]

뉴클레오타이드		aacagtttaatagttaccctctcacttttcggcggaggaccgaaggtggagatc aaa
인간 IGHV3-66 JH6 수용자 프레임워크	140	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKLEWVSVIYS GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYYGMDV WGQGTTVTVSS
인간 IGHV3-66 JH6 수용자 프레임워크 뉴클레오타이드	141	gaggtgcagctggtggagtctgggggagcttgggtccagcctggggggtcct gagactctcctgtgagcctctggattcaccgtcagtagcaactacatgagct gggtccgccaggctccaggggaaggggctggagtgggtctcagttattatagc ggtggttagcacatactacgcagactccgtgaagggcagattcaccatctccag agacaattccaagaacacgctgtatcttcaaataaacagcctgagagccgagg acacggctgtgtattactgtgagagatactactactactacgggatggagctc tgggggcaagggaccaggtcaccgtctcctca
인간 KLK5 (신호 서열을 가진 전체 길이)	142	MATARPPWMWVLCALITALLLVTEHVLANNNDVSCDHPSNTVPSGSNQDLGAG AGEDARSDSSSRIINGSDCDMHTQPWQAALLLRPNQLYCGAVLVHPQWLLTA AHCRRKVFVRVRLGHYSLSPVYESGQMFQGVKSIHPHGYSHPGHSNDLMLIKL NRRIRPTKDVVRPINVSSHCPSAGTKCLVSGWGTTKSPQVHFPKVLQCLNISVL SQKRCEDAYPRQIDDTMFCAGDKAGRDCQGDSSGGPVCNGSLQGLVSWGDYP CARPNRPGVYTNLCKFTKWIQETIQANS
인간 KLK5 전구형태	143	VTEHVLANNNDVSCDHPSNTVPSGSNQDLGAGAGEDARSDSSSRIINGSDCDM HTQPWQAALLLRPNQLYCGAVLVHPQWLLTAAHCRKVFVRVRLGHYSLSPVYE SGQMFQGVKSIHPHGYSHPGHSNDLMLIKLNRRIRPTKDVVRPINVSSHCPSA GTKCLVSGWGTTKSPQVHFPKVLQCLNISVLSQKRCEDAYPRQIDDTMFCAGD KAGRDCQGDSSGGPVCNGSLQGLVSWGDYPCARPNRPGVYTNLCKFTKWIQE TIQANS
활성 인간 KLK5	144	IINGSDCDMHTQPWQAALLLRPNQLYCGAVLVHPQWLLTAAHCRKVF RVRLGHYSLSPVYESGQMFQGVKSIHPHGYSHPGHSNDLMLIKLNRR IRPTKDVVRPINVSSHCPSAGTKCLVSGWGTTKSPQVHFPKVLQCLNIS VLSQKRCEDAYPRQIDDTMFCAGDKAGRDCQGDSSGGPVCNGSLQGL VSWGDYPCARPNRPGVYTNLCKFTKWIQETIQANS
인간 LEKTI D5 토끼 Fc	145	EIVKLC SQYQNQAKNGILFCTRENDPIRGPDKMHGNLCSMCQAYFQA ENEEKKKAEARARNLEKTVAPSTCSKPTCPPPELLGGPSVFI FPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSDQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPPLEQQF NSTIRVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAIEKTI SKARGQPL EPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYK TTPAVLDS DGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKS ISRSPGK
인간 KLK7 전구형태	146	EEAQGDKI IDGAPCARGSHPWQVALLSGNQLHCGGVLVNERWVLTAAH CKMNEYTVHLGSDTLGDRRAQRIKASKSFRHPGYSTQTHVNDLMLVKL NSQARLSSMVKKVRLPSRCEPPGTTCTVSGWGTTS PDVTFPSDLMCV DVKLISPQDCTKVYKDLLENSMLCAGIPDSKKNACNGDSSGGPLVCRGT LQGLVSWGTFPCGQPNDPGVYTQVCKFTKWINDTMKKHR
활성 인간 KLK7	147	IIDGAPCARGSHPWQVALLSGNQLHCGGVLVNERWVLTAAHCKMNEYT VHLGSDTLGDRRAQRIKASKSFRHPGYSTQTHVNDLMLVKLNSQARLS SMVKKVRLPSRCEPPGTTCTVSGWGTTS PDVTFPSDLMCVDVKLISP QDCTKVYKDLLENSMLCAGIPDSKKNACNGDSSGGPLVCRGTLQGLVSW GTFPCGQPNDPGVYTQVCKFTKWINDTMKKHR

[0520]

Cyno KLK7 전구형태	148	GQEAQGDKIIDGAPCTRGSHPWQVALLSGNQLHCGGVLVNERWVLTAA HCKMNDYIVHLGSDTLGDRKAQRIKASRSFRHPGYSTQTHVNDLMLVK LNSPARLSSTVKKVRLPSRCEPPGTTCTVSGWGTTTSPDVTFPSDLMC VDVKLISSQDCTKVYKMDLGNMLCAGIPNSKKNACNGDSGGPLVCRG TLQGLVSWGTFPCGQPNDPGVYTQVCKFTKWINDTIKKHR
활성 Cyno KLK7	149	IIDGAPCTRGSHPWQVALLSGNQLHCGGVLVNERWVLTAAHCKMNDYI VHLGSDTLGDRKAQRIKASRSFRHPGYSTQTHVNDLMLVKLNSPARLS STVKKVRLPSRCEPPGTTCTVSGWGTTTSPDVTFPSDLMCVDVKLISS QDCTKVYKMDLGNMLCAGIPNSKKNACNGDSGGPLVCRGTLQGLVSW GTFPCGQPNDPGVYTQVCKFTKWINDTIKKHR
활성 마우스 KLK5	150	IVNGSDCQKDAQPWQGALLLGNKLYCGAVLISPQWLLTAAHCRKPVF RIRLGHHSMSPVYESGQQMFQGIKSIHPHGYSHPGHSNDLMLIKMNRK IRDHSVVKPVEIACDCATEGTRCMVSGWGTTSSSHNFPKVLQCLNIT VLSEERCKNSYPGQIDKTMFCAGDEEGRDSCQGDSSGGPVVCGKLG VSWGDFPCAQRNRPGVYTNLCEFVKWIKDTMNSN
활성 cyno KLK5	151	IINGSDCDEHTQPWQAALLLGNQLYCGGVLVHPQWLLTAAHCRKRVF RVRLGHYSLSPVYESGQQMFQGIKSIHPHGYSHPGHSNDLMLIKLNRR IHSTKDVRPINVSSHCPASGATKCLVSGWGTTTRSPQVHFPKVLQCLNIS VLSQKRCEADAYPRQIDDTMFCAGDEAGRDSQGDSSGGPVVCGNSLQGL VSWGDPYCAKPNRPGVYTNLCKFTKWIQETIQANS
인간 LEKTI D8 토끼 Fc	152	EAAKEICSEFRDQVRNGTLICTREHNPVRGPDGKMHGNKCAMCASVFK LEEEKNDKEEKGVAEKVLEKTVAPSTCSKPTCPPPELLGGPSVF IFPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSDDDPEVQFTWYINNEQVTRARP PLREQQFNSTIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTIS KARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNG KAEDNYKTPAVLSDSGSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALH NHYTQKISIRSPGK
토끼 10273 mIgG 중쇄	153	AVVLTQTPSP MSAAVGGTVT ISCQSSQSVY NNNDLAWYQQ KPGQ PPKLLI YRASTLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCDDAATY YC LGGYDDDVDY YTFGGTEVV VKRTDAAPTV SIFPPSSEQL T SGGASVVCV LNNFYPKDIN VKWKIDGSER QNGVLNSWTD QDSK CTYSM SSSLTTLTKDE YERHNSYTCE ATHKTSTSPI VKSFNRNEC
토끼 10273 mIgG 중쇄	154	QSVEESGGRL VTPGTPLTLT CTVSGFSLSS YGMSWVRQAP GKGL EWIGII SSSGSTYYAS WAKGRFTISK TSTTVDLKIA SPTTEDTA TY FCARDHIYRY DDYGDYPTYY GMDPWGPGTL VTVSSAKTTP P SVYPLAPGS AAQTNSMVTI GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGV HTFPA VLQSDLYTIS SVTVPSSTW PSETVTCNVA HPASSTKVD K KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK DVLITITLTPK VT CVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS TFRSVS ELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENY KNTQPIM DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNH HTE KSLSHSPGK
토끼 10273 mIgG	155	gcagtcgtgctgactcagacaccatcacccatgtctgcagctgtggga ggcacagtcaccatcagttgccagtcagagtggttataataat aacgacttagcctggtatcagcagaaaccagggcagcctcctaagctc ctgatctacagggcatccactctggcatctggggtcccgtcgcggttc agcggcagtggtatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcggtg

[0521]

경쇄 뉴클레오타이드		cagtgtagcagatgctgccacttactactgtctagggcggttatgatgatgatgttgatacgtataacttctcggcggaggaccgaggtgggtgggtcaaacgtacggatgctgcaccaactgtatccatcttcccaccatccagtgcagtgtaacatctggaggtgcctcagtcgtgtgcttcttgaacaacttcaccccaagacatcaatgtcaagtggaagattgatggcagtgaaacga caaaatggcgtcctgaacagttggactgatcaggacagcaaagactgcacctacagcatgagcagcaccctcacgttgaccaaggacgagtgaa cgacataacagctatacctgtgaggccactcacaagacatcaacttca cccattgtcaagagcttcaacaggaatgagtgt
토끼 10273 mIgG 중쇄 뉴클레오타이드	156	cagtcggtggaggagtccgggggtcgccctgggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggattctccctcagtagctatggatgagctgggtccgcccaggtccagggaaggggctggaatggatcggaattatagtagtagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggccgattcaccatctccaagacctcgaccacggtggatctgaaaatcgccagtcggacaaccgaggacacggccacctatctgtgcccagagatcacatattataggtacgatgactatggtgattaccctacctactacggcatgacccctggggcccaggcacccctgggtcaccgtctcgagtgcacaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctggatctgctgcccacaaactaactccatggtgaccctgggatgctggtcaagggtatcttccctgagccagtgacagtgacctggaactctggatccctgtccagcgggtgtgcacaccttcccagctgtcctgcagctcgacctctacactctgagcagctcagtactgtcccctccagcacctggcccagcagaccgtcacctgcaacgttggccacccggccagcagcaccagggtggacaagaaaattgtgccagggatgtggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcactgtcttcatcttcccccaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaagggtcacgtgtgttggttagacatcagcaaggatgatcccaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaacccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgacagcttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccatccacctcccgaaggagcagatggccaaggataaagtcagctctgaccatgataaacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtgaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccacatgacacagatggctcttacttctgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcagaaatactttcacctgctctgtgttacatgaggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctcccactctcctggtaaa
토끼 10236 mIgG 경쇄	157	AYDMTQTPAS VEVAVGGTVT IKCQASQSI SWLAWYQQKP GQPP KLLIYL ASTLASGVSS RFKSGSGTQ FTLTISGVEC ADAATYYC QQ GYTNSNIINT FGGGTEVVVK RTDAAPT VSI FPPSSEQLTS G GASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSRQN GVLNSWTDQD SKDCT YSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC
토끼 10236 mIgG 중쇄	158	QSVEESGGRL VTPGTPLTLT CTVSGFPLSN YAMSWVRQAP GKGL EWIGDI YPSDIIDYAS WAKGRFTISQ TSTTVELKIT GPTTEDTA TY FCARDNNDYG LDIWGPGLV TVSSAKTPP SVYPLAPGSA A QTNSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNSGSL SSGVHTFPAV LQSDL YTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTRKVDK IVPRDCGCK P CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DP

[0522]

		EVQFSWFV DDDEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLN GKEF KCRVNSAAFP APIEKTISKTKGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDG SYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH EGLHNHHTK SLSHSPG K
토끼 10236 mIgG 중쇄 뉴클레오타이드	159	gcctatgatatgaccagactccagcctctgtggaggttagctgtggga ggcacagtccaccatcaagtgccaggccagtcagagcatttagcagttgg ttagcctggtatcagcagaaaccagggtcagcctcccaagctcctgatc tatctggcatccactctggcatctgggggtctcatcgcggttcaaaggc agtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcggtggagtg gccgatgctgccacttactactgtcaacagggttataactaatagtaat attattaataactttcggcggaggaccgaggtggtgggtcaaactgacg gatgctgcaccaactgtatccatcttcccaccatccagtgagcagtta acatctggaggtgcctcagtcgtgtgcttcttgaacaacttctacccc aaagacatcaatgtcaagtggaagattgatggcagtgaaacgacaaaat ggcgtcctgaacagttggactgatcaggacagcaaaactgacactac agcatgagcagcaccctcacgttgaccaaggacgagtgatgaacgacat aacagctatacctgtgaggccactcacaagacatcaacttcaccatt gtcaagagcttcaacagggaatgagtggt
토끼 10236 mIgG 중쇄 뉴클레오타이드	160	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccc ctgacactcacctgcaccgtctctgggttccccctcagtaattatgca atgagctgggtccgccaggctccaggggaaggggtggaatggatcgga gacatttatcctagtgatcatagactacgcgagctgggcgaaaggc cgattcaccatctccaaaactcgaccaggtggagctgaaaatcacg ggtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagacaac aatgactatggtctggacatctggggccaggcaccctggtcaccgtc tcgagtgccaaaacgacacccccatctgtctatccactggcccctgga tctgctgccccaaactaactccatggtgaccctgggatgctggtcaag ggctatttccctgagccagtgacagtgaccctggaactctggatccctg tccagcgggtgtgcacaccttcccagctgtcctgagctctgacctctac actctgagcagctcagtgactgtcccctccagcaccctggcccagcgag accgtcacctgcaacgttgcccacccggccagcagcaccaagggtggac aagaaaatggtgcccagggttgggttgtaagccttgcatatgtaca gtcccagaagtatcatctgtctcactctcccccaagcccaaggat gtgctcaccattactctgactcctaagggtcacgtgtgtgtggttagac atcagcaaggatgatcccagggtccagttcagctggtttgtagatgat gtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgaggagcagttcaac agcactttccgctcagtcagtgaaacttcccacatcatgaccaggactgg ctcaatggcaaggagtcaaatgcagggtcaacagtgacagctttccct gccccatcgagaaaacctctccaaaaccaaaggcagaccgaaggct ccacaggtgtacaccattccacctccaaggagcagatggccaaggat aaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacatt actgtggagtggtcagtggaatgggcagccagcgggagaactacaagaac actcagcccatcatggacacagatggctcttacttctgctctacagcaag ctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaatactttcacctgc tctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctc tcccactctcctggtaaatgatcccagtgctccttggagccctctggtc ctacaggactctgacacctacctccaccctcctctgtataaa

[0523]

10236 경쇄 Fab	161	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKCQASQSISSWLAWYQQKPGQPPKLLI YLASTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISGVECADEAATYYCQQGYTNSN IINTFGGGTEVVVKRTPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFP DVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNCHK EYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC
10236 경쇄 Fab 뉴클레오타이드	162	gcctatgatatgaccagactccagcctctgtggaggtagctgtggga ggcacagtccaccatcaagtgccaggccagtcagagcattagcagttgg ttagcctggtatcagcagaaccagggtcagcctcccaagctcctgatc tatctggcatccactctggcatctgggggtctcatcgcggttcaaaggc agtggatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcggtggagtgt gccgatgctgccacttactactgtcaacagggttataactaatagtaat attattaataactttcggcggaggaccgaggtgggtggtcaaacgtacg ccagttgcacctactgtcctcatcttcccaccagctgctgatcaggtg gcaactggaacagtcaccatcgtgtgtgtggcgaataaatactttccc gatgtcaccgtcacctgggaggtggatggcaccacccaaacaactggc atcgagaacagtaaaacaccgcagaattctgcagattgtacctacaac ctcagcagcactctgacctgaccagcacacagtaaacagccacaaa agtaacactgcaaggtgaccaggccagcagcctcagtcgctccagagc ttcaataggggtgactgt
10236 중쇄 Fab	163	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFPLSNYAMSWVRQAPGKLEWIG DIYPSDIIIDYASWAKGRFTISQSTTVELKITGPTTEDTATYFCARDN NDYGLDIWGPGLVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVK GYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYLSLSSVSVTSSSQPV TCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKP
10236 중쇄 Fab 뉴클레오타이드	164	cagtcggtggaggagtcgggggtcgcctggtcacgcctgggacaccc ctgacctcactgcaccgtctctgggttccccctcagtaattatgca atgagctgggtccgccaggctccagggaaggggtggaatggatcgga gacatttatacctagtgatcatagactacgcgagctgggcgaaaggc cgattcaccatctcccaaacctcgaccaggtggagctgaaaatcacg ggtccgacaaccgaggacacggccacctatctctgtgccagagacaac aatgactatggtctggacatctggggcccaggcaccctggtcaccgtc tcgagtgggcaacctaaagctccatcagtccttcccactggccccctgc tgcggggacacaccagctccacgggtgacctgggctgcctgggtcaa gctacctcccggagccagtgaccgtgacctggaactcgggcaccctc accaatggggtacgcaccttcccgtcctcggcagtcctcaggcctc tactcgtgagcagcgtgggtgagcgtgacctcaagcagccagcccgtc acctgcaacgtggcccaccagccaccaacaccaaagtgagacaagacc gttgcgccctcgacatgcagcaagccc
10273 경쇄 Fab	165	AVVLTQTPSPMSAAVGGTVTISCQSSQSVYNNNDLAWYQQKPGQPPKL LIYRASTLASGVPSRFSGSGTQFTLTISGVQDDAATYYCLGGYDD DVDTYTFGGGTEVVVKRTPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKY FPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNS HKEYTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC
10273 경쇄 Fab 뉴클레오타이드	166	gcagtcgctgctgactcagacaccatcacccatgtctgcagctgtggga ggcacagtccaccatcagttgccagtcagtcagagtggttataataat aacgacttagcctggtatcagcagaaccagggcagcctcctaagctc ctgatctacagggcatccactctggcatctggggcccgtcgggttc agcggcagtggtatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcggtg cagtgctgacgatgctgccacttactactgtctaggcgggttatgatgat

[0524]

		gatgttgatacgtataactttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaa cgtacgccagttgcacactactgtcctcatcttcccaccagctgctgat cagtgggcaactggaacagtcaccatcgtgtgtgtggcgaataaatac tttcccgatgtcaccgtcacctgggaggtggatggcaccacccaaaca actggcatcgagaacagtaaaacaccgcagaattctgcagattgtacc tacaacctcagcagcactctgacactgaccagcacacagtacaacagc cacaagagtagacacctgcaaggtgaccagggcacgacctcagtcgtc cagagcttcaataggggtgactgt
10273 중쇄 Fab	167	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYGMSWVRQAPGKGLEWIG I I S S S G S T Y Y A S W A K G R F T I S K T S T T V D L K I A S P T E D T A T Y F C A R D H I Y R Y D D Y G D Y P T Y Y G M D P W G P G T L V T V S S G Q P K A P S V F P L A P C C G D T P S S T V T L G C L V K G Y L P E P V T V T W N S G T L T N G V R T F P S V R Q S S G L Y S L S S V V S V T S S Q P V T C N V A H P A T N T K V D K T V A P S T C S K P
10273 중쇄 Fab 뉴클레오타이드	168	cagtcggtggaggagtccgggggtcgcctggtcacgcctgggacacc ctgacactcacctgcacagtctctggattctcccctcagtagctatgga atgagctgggtccgccaggctccagggaaggggtggaatggatcgga attattagtagtagtggtagcacatactacgcgagctgggcgaaaggc cgattcccatctccaagacctcgaccacgggtggatctgaaaatcgcc agtcggacaaccgaggacacggccacctatctgtgccagagatcac atztataggtacgatgactatggtgattaccctacctactacggcatg gaccttggggcccaggcaccctggtcaccgtctcgagtgggcaacct aaggctccatcagctcttccactggccccctgctgcggggacacacc agctccacggtgacctgggtgcctggtcaaaggctacctcccggag ccagtgacctgacctggaactcgggcaccctaccaatggggtagc acctcccgtccgtccggcagtcctcaggcctctactcgtgagcagc gtggtgagcgtgacctcaagcagccagcccgtcactgcaacgtggcc caccagccaccaacaccaaagtggacaagaccgttgccacctcgaca tgcagcaagccc
인간 LEKTI D5 Fab H쇄	169	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNYAINWVRQAPGKGLEWI GI IWASGTTFYATWAKGRFTISRDNSSGGGSGGGGSREIVKLCSQYQN QAKNGILFCTRENDPIRGPDKMHGNLCSMCQAYFQAENEKKAEAR ARSGGGGGGGGSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARTVPGYSTAPYFDL WQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKEPKSCHHHHHHHHHH
인간 LEKTI D5 Fab L쇄	170	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCQSSPSVWSNFLSWYQQKPGKAPKLL IYEASKLTSGVPSRFRSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCGGGYSSI SDTTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
토끼/인간 키메라 경쇄 (hCK S171C) 10236	171	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKQASQSISSWLAWYQQKPGQPPKLLI YLASTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISGVECADAAATYYCQQGYTNSN IINTFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0525]

토끼/인간 키메라 중쇄 10236	172	QSVEESGGRLVTPGTPPLTLTCTVSGFPLSNYAMSWVRQAPGKGLEWIG DIYPSDIIDYASWAKGRFTISQTSTTVELKITGPTTEDTATYFCARDN NDYGLDIWGPGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYLSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDPKPSNTKVKDRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
LEKTI D5 Fc TEV	173	EIVKLC SQYQNQAKNGILFCTRENDPIRGPDKMHGNLCSMCQAYFQA ENEEKKAEARARNLEENLYFQGV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
LEKTI D8 Fc TEV	174	EAAKEICSEFRDQVRNGTLICTREHNPVRGPDGKMHGNKCAMCASVFK LEEEKKNKDEEKGVAEKVLEENLYFQGV DKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10236 CDR-L1	175	QASQSISSWLA
10236 CDR-L2	176	LASTLAS
10236 CDR-L3	177	QQGYTNSNIINT
10236 CDR-H1	178	GFPLSNYAMS
10236 CDR-H2	179	DIYPSDIIDYASWAKG
10236 CDR-H3	180	DNNDYGLDI
10236 토끼 VL	181	AYDMTQTPASVEVAVGGTVTIKQASQSISSWLAWYQQKPGQPPKLLI YLASTLASGVSSRFKSGSGTQFTLTISGVECADAAATYYCQQGYTNSN IINTFGGGTEVVVK
10236 토끼 VL 뉴클레오타이드	182	gcctatgatatgaccagactccagcctctgtggaggtagctgtggga ggcacagtccacatcaagtgccaggccagtcagagcattagcagttgg ttagcctggtatcagcagaaaccaggtcagcctccaagctcctgac tatctggcatccactctggcatctggggctctcatcgcggttcaaaggc agtgatctgggacacagttcactctcaccatcagcggcgtggagtg

[0526]

		gccgatgctgccacttactactgtcaacagggttataactaatagtaat attattaataacttttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgtacg
10236 토끼 VH	183	QSVESGRLVTPGTPLTLTCTVSGFPLSNYAMSWVRQAPGKGLEWIG DIYPSDIIDYASWAKGRFTISQTSTTVLKITGPTTEDTATYFCARDN NDYGLDIWGPGLVTVSS
10236 토끼 VH 뉴클레오타이드	184	cagtcggtggaggagtcggggggtcgcctggtcacgcctgggacaccc ctgacactcacctgcaccgtctctgggttccccctcagtaattatgca atgagctgggtccgccaggtccaggggaaggggtggaatggatcgga gacattatcctagtatcatagactacgcgagctgggcgaaagggc cgattcaccatctcccaaacctcgaccacgggtggagctgaaaatcacg gggtccgacaaccgaggacacggccacctatttctgtgccagagacaac aatgactatggtctggacatctggggcccaggcaccctggtcaccgtc tcgagt
마우스 KLK7 전구형태	185	QGERIIDGYKCKEGSHPWQVALLKGNQLHCGGVLVDKYWVLTAAHCKM GQYQVQLGSDKIGDQSAQKIKATKSRHPGYSTKTHVNDIMLVRLDEP VKMSSKVEAVQLPEHCEPPGTSTVSGWGTTS PDVTFPSDLMCSDVK LISSRECKKVYKDLLGKTMLCAGIPDSKTNTCNGDSGGPLVCNDTLQG LVSWGTYPCGQPNDPGVYTQVCKYKRWVWVETMKTHR
활성 마우스 KLK7	186	IIDGYKCKEGSHPWQVALLKGNQLHCGGVLVDKYWVLTAAHCKMGQYQ VQLGSDKIGDQSAQKIKATKSRHPGYSTKTHVNDIMLVRLDEPVKMS SKVEAVQLPEHCEPPGTSTVSGWGTTS PDVTFPSDLMCSDVKLISS RECKKVYKDLLGKTMLCAGIPDSKTNTCNGDSGGPLVCNDTLQGLVSW GTYPCGQPNDPGVYTQVCKYKRWVWVETMKTHR

[0527]

본 발명은 지금부터 첨부된 도면에 예시된 실시양태를 참조함으로써 실시예를 통해 더 설명될 것이다.

[0528]

실시예

[0529]

실시예 1: 칼리크레인 단백질 및 LEKTI 도메인의 클로닝, 발현 및 정제

[0530]

서열번호 142에 따른 단백질을 코딩하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열을, HindIII/EcoRI 부위를 사용하여 사내 포유동물 발현 벡터 내로 클로닝하여, 태그를 갖지 않은 인간 KLK5 단백질을 코딩하는 벡터를 생성하였다.

[0531]

마우스 및 사이노몰구스 원숭이(cyno) KLK5 서열을 유사하게 클로닝하여, 각각 서열번호 150 및 151을 포함하는 활성 형태의 이들 단백질의 생성을 가능하게 하였다.

[0532]

각각 잔기 292 내지 353 및 490 내지 558(Uniprot의 넘버링에 따름)을 포함하는 인간 LEKTI(Uniprot Q9NQ38)의 도메인 5(D5) 및 도메인 8(D8)을 클로닝하고 시험관내 어세이에서 기준 단백질로서 사용하기 위해 발현시켰다.

[0533]

포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화된 인간 LEKTI 도메인 5 및 도메인 8 뉴클레오타이드 서열을, HindIII/XhoI 부위를 사용하여 토끼 Fc 태그를 코딩하는 사내 포유동물 발현 벡터 내로 따로 클로닝하여, C-말단 토끼 Fc 태그를 가진 LEKTI 도메인 5 서열(서열번호 145) 또는 C-말단 토끼 Fc 태그를 가진 LEKTI 도메인 8 서열(서열번호 152)을 코딩하는 벡터를 생성하였다. 코딩된 단백질은 각각 LEKTI D5 토끼 Fc 및 LEKTI D8 토끼 Fc로서 지칭될 것이다.

[0534]

제조사에 따라 Expi293™ 발현 시스템(Life Technologies™)을 사용한 일시적 형질감염으로 KLK5, LEKTI 도메인 5 및 LEKTI 도메인 8 토끼 Fc 융합 단백질을 발현시켰다. 발현 동안, KLK5는 자가활성화되어, 상청액에서 활성 KLK5(서열번호 144, 또는 서열번호 142의 잔기 167 내지 S293을 포함함)를 생성한다. 형질감염시킨 지 5일 후에 세포를 회수하고 상청액을 즉시 정제에 사용하였다. 인간(또는 마우스 또는 cyno) 활성 KLK5를 포함하는 상청액을 완충제 A(50 mM Tris pH 7.0, 50 mM NaCl)로 4배 희석하고 HiTrap SP HP 양이온 교환 컬럼에 로딩하였다. 완충제 A(50 mM Tris pH 7.0, 50 mM NaCl) 및 완충제 B(50 mM Tris pH 7.0, 1 M NaCl)를 사용하여 총 10 컬럼 부피에 걸쳐 생성된 염 구배로 결합된 단백질을 용출하였다. 정제된 인간(또는 마우스 또는 cyno) 활성 KLK5를 함유하는 분획을 폴딩하고 농축하고 pH 7.2에서 20 mM Tris, 150 mM NaCl, 5% 글리세롤에 의해 평형화된 S200 26/60 컬럼 상에서 크기 배제 크로마토그래피로 더 정제하였다. SDS-PAGE 분석은 단백질이 발현 동안 글리코실화를 겪었음을 표시하였다. 질량 분광측정에 의한 분석은 예상된 분자량을 제공하였다.

[0535]

(서열번호 145에 따른) 인간 LEKTI D5 토끼 Fc 융합 단백질을 포함하는 상청액을 먼저 단백질 A 친화성 크로마토그래피에 적용하였다. 상청액을 5 ml Hitrap™ 단백질 A 컬럼에 로딩하였다. 결합된 단백질을 1 M 구연산 완충제(pH 2.0)로 용출하고 분획을 2 M Tris-HCl(pH 8.5)로 중화시켰다. LEKTI D5 토끼 Fc 융합 단백질을 함유하는 분획을 폴딩하고, 농축하고, PBS에 의해 평형화된 S200 26/60 컬럼을 사용한 크기 배제 크로마토그래피로 더 정제하였다. 이어서, 인간 LEKTI D5 토끼 Fc 융합 단백질을 함유하는 분획을 폴딩하고 농축하였다. (서열번호 152

[0536]

에 따른) LEKTI D8 토끼 Fc 융합 단백질을 형질감염된 세포 배양 상청액으로부터 유사하게 정제하였다.

[0537] (서열번호 169 및 170에 따른) LEKTI D5 Fab 융합 분자를 발현시키고 양이온 교환 크로마토그래피로 정제하였다. Gly₄Ser 링커를 코딩하는 서열에 의해 5' 및 3' 말단에서 플랭킹된 LEKTI 도메인 5 뉴클레오타이드 서열을, 알부민에 특이적인 Fab의 중쇄 서열의 프레임워크 3에 통합하였고(본원에 참고로 포함되는 국제 특허출원 공개 제W02020011868호에 기재됨); 10x His 서열을 코딩하는 태그도 Fab H 쇄의 3' 말단에 배치하였다. 포유동물 세포에서의 발현을 위해 LEKTI D5 Fab 융합 중쇄를 최적화하고, 사내 발현 벡터 내로 클로닝하고, 마찬가지로 포유동물 발현을 위해 최적화된 적절한 경쇄와 함께 CHO SXE 세포에 공-형질감염시켰다. 형질감염된 세포를 32°C에서 13일 동안 통기 플라스크에서 배양하였다. 상청액을 회수하고 농축하고 완충제를 20 mM Tris, 50 mM NaCl, pH 7.0으로 교환한 후, SP 세파로스 HP 컬럼에 로딩하였다. 완충제 A(20 mM Tris pH 7.0, 50 mM NaCl) 및 완충제 B(20 mM Tris pH 7.0, 1 M NaCl)를 사용하여 총 10 컬럼 부피에 걸쳐 생성된 염 구배로 결합된 단백질을 용출하였다. LEKTI D5 Fab 융합체를 함유하는 분획을 풀링하고 PBS(pH 7.4)에 의해 평형화된 S200 컬럼을 사용한 크기 배제 크로마토그래피로 더 정제하였다. 관련 분획을 풀링하였다.

[0538] 전체 길이 KLK7을 코딩하는 인간 및 cyno 뉴클레오타이드 서열을 인간 KLK5와 유사한 방식으로 발현시켜, 전구 KLK7을 생성하였다(각각 서열번호 146 및 148을 포함함). KLK5와 달리, KLK7은 발현 동안 자가활성화되지 않으므로, 정제된 단백질로부터 전구펩타이드 서열을 절단하기 위해 써모라이신을 사용함으로써 활성 형태의 인간, 마우스 및 cyno KLK7(각각 서열번호 147, 186 및 149를 포함함)을 생성하였다. 인간, 마우스 또는 cyno 전구 KLK7(각각 서열번호 146, 185 및 148을 포함함)을 활성화 완충제(50 mM Tris pH 7.5, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 0.05% Brij 35)로 1 mg/ml까지 희석하였다. SigmaTM의 써모라이신(25 mg)을 25 ml 분해 완충제(50 mM Tris pH 8.0, 0.5 mM CaCl₂)에 재현탁하고, 37°C에서 45분 동안 각각의 KLK7 단백질에 1:10의 비로 첨가한 후, 써모라이신에 결합하여 이를 제거하기 위해 음이온 교환 DEAE 수지(GE Life SciencesTM)와 혼합하였다. 통과 유동물을 활성(인간, 마우스 또는 cyno) KLK7로서 수집하였다.

[0539] 활성 형태의 인간, 마우스 cyno KLK7을 50 mM Tris pH 7.5, 150 mM NaCl, 5% 글리세롤, 1 mM EDTA로 완충제 교환하고 약 3.2 mg/ml까지 농축하였다.

[0540] 인간 KLK2를 활성 단백질로서 R&D SystemsTM(카탈로그 # 4104-SE-010)로부터 공급받았다.

[0541] 인간 KLK4를 전구형태로서 R&D SystemsTM(카탈로그 # 1719-SE)로부터 공급받았고 다음과 같이 활성화시켰다. 인간 전구 KLK4를 50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, pH 7.5로 200 µg/ml까지 희석하였고, 세균 써모라이신을 R&D SystemsTM(카탈로그 # 3097-ZN)로부터 공급받았고 동일한 완충제로 2 µg/ml까지 희석하였다. 동등한 부피의 전구 인간 KLK4와 써모라이신을 조합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 활성화를 허용하였다. 10 mM의 최종 농도로 EDTA를 사용하여 반응을 중단시켰다.

[0542] **실시예 2: KLK5를 사용한 면역화에 의한 항체의 생성**

[0543] 암컷 뉴질랜드 흰토끼(>2 kg)는 동등한 부피의 완전 프로인트 아쥬번트(SigmaTM)와 혼합된 100 µg의 0.4 mg/ml 인간 활성 KLK5 및 인간 활성 KLK7(실시예 1에 따라 발현됨)을 사용한 피하 면역화를 받았다. 동물은 동등한 부피의 불완전 프로인트 아쥬번트(SigmaTM)와 혼합된 100 µg의 동일한 면역원으로 구성된 부스트 주사를 21일 간격으로 받았다. 비장, 골수 및 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 단일 세포 현탁액을 제조하고 -80°C에서 태아 소 혈청(FCS) 중의 10% 디메틸 설펝사이드(DMSO)에서 냉동시켰을 때 최종 부스트로부터 14일 후에 종료하였다.

[0544] 문헌[Tickle et al., 2015 J Biomol Screen: 20(4), 492-497]에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 B 세포 배양물을 제조하였다. 요약하건대, B 세포 자극 상청액(BSS)의 존재 또는 부재 하에서 CD40L 및 IL-2를 발현하는 피더(feeder) 세포를 사용하여, 면역화된 동물의 림프절 세포, 비장세포 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를, 10% FCS(Sigma AldrichTM), 2% HEPES 용액(Sigma AldrichTM), 2% L-글루타민 용액(GibcoTM), 1% 페니실린/스트렙토마이신 용액(GibcoTM), 0.2% 노르모신(Normocin)(InvivogenTM) 및 0.1% β-머캅토에탄올(GibcoTM)로 보충된 200 µl/웰 RPMI 1640 배지(GibcoTM)를 가진 바코딩된 96웰 조직 배양 플레이트에서 웰당 2000개 세포의 밀도로 배양하였다. 6일 동안 유사분열제 포볼-12-미리스테이트-13-아세테이트(PMA) 및 파이토헤마글루티닌-L(PHA-L)의 존재 하에서 PBMC를 배양하여 BSS를 생성한 후 상청액을 회수하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 6일 동안

인큐베이션하였다. 모든 면역화된 동물의 B 세포를 사용하여 배양을 설정하고 총 약 1×10^9 개의 B 세포를 스크리닝하였다.

[0545] 6일 후, 표적 항원의 공급원으로서 바이오티닐화된 인간 KLK5로 코팅된 Sol-R2 스트랩타비딘 비드(TTP Labtech™), 및 대조 스크리닝을 위해 관련 KLK7로 코팅된 Sol-R4 스트랩타비딘 비드(TTP Labtech™)를 사용하는 다중체 균질 형광 기반 결합 어세이로 인간 KLK5(실시에 1에서와 같이 제조됨)에의 결합에 대해 상청액을 스크리닝하였다. 모든 라이신 잔기의 완전한 변형을 피하기 위해 공급자의 프로토콜에 비해 5배 물 과량의 단백질을 사용하여 단백질을 바이오티닐화하기 위해 라이트닝-링크 신속 바이오틴(Lightning-Link Rapid Biotin) B형(Expedeon™)을 사용하였다. 아질런트 브라보(Agilent Bravo) 액체 처리기를 이용하여 바코딩된 96웰 조직 배양 플레이트로부터 총 10 μ l의 상청액을, 상기 바이오티닐화된 KLK 코팅된 Sol-R 비드 및 FITC 접합된 염소 항-토끼 Fc 단편 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch™)를 함유하는 바코딩된 384웰 흑벽 어세이 플레이트로 옮겼다. 1시간 인큐베이션 후, 플레이트를 미러볼 기기(TTP-Labtech™)에서 판독하였다.

[0546] 1차 스크리닝 후, 벡만 코울터(Beckman Coulter) BiomekNXP™ 히트 선별 로봇을 이용하여 KLK5에의 결합에 대해 양성을 띠는 상청액을 96웰 바코딩된 마스터 플레이트에 통합하고 세포 배양 플레이트 내의 B 세포를 -80°C에서 냉동시켰다. 먼저, 형광 마이크로부피 어세이 기술(FMAT)로 인간 KLK5에의 결합을 확인하기 위해 통합된 상청액을 다시 스크리닝하였다. 요약하건대, 10 μ l의 상청액을 바코딩된 검정색 그레이너(Greiner) 플레이트로 옮겼다. 50 μ l/플레이트의 10 μ m 수퍼아비딘(Bangs Beads™)을 Alexa-647™ 염소 항-토끼 IgG Fc 단편 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch™)와 혼합된 인간 바이오티닐화된 KLK5로 코팅하였다. 그 다음, 상청액을 첨가하고 플레이트를 Applied Biosystems™ 세포 검출 시스템 8200에서 판독하였다.

[0547] KLK5에 결합하는 다수의 항체들을 확인한 후, KLK5를 특이적으로 억제하는 이들의 능력 및 다른 칼리크레인에 비해 KLK5에 대한 이들의 특이성에 대해 조사하였다.

[0548] **실시에 3: KLK5 억제 항체의 확인**

[0549] 복합체 B 세포 상청액에 존재하는 프로테아제 및 프로테아제 억제제 중에서 KLK5 활성을 특이적으로 억제할 수 있는 항체를 확인하기 위해, 스크리닝 어세이를 개발하였다. 닌크 맥시소르프(Nunc Maxisorp) 검정색 384(Sigma Aldrich™)를 카르보네이트 완충제 중의 10 μ g/ml의 F(ab')₂ 단편 염소 항-토끼 IgG Fc 단편 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch™)로 코팅하고 4°C에서 하룻밤 동안 방치하였다. 플레이트를 PBS/0.1% Tween-20으로 Biotek™ 플레이트 세척기에서 3회 세척하고 실온에서 1시간 동안 20 μ l/웰 PBS/1% BSA로 차단하였다. 그 다음, 억제에 대한 양성 대조군으로서 대조군 웰에 첨가된 25 μ l의 1 nM LEKTI D5 토끼 Fc 융합 단백질과 함께 B 세포 상청액을 플레이트에 첨가하고 어세이 완충제 A(50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0.05%(v/v) Tween-20, pH 7.6)를 억제에 대한 음성 대조군으로서 별도의 대조군 웰 세트에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 하룻밤 동안 인큐베이션한 후, PBS/0.1% Tween-20으로 Biotek™ 플레이트 세척기에서 3회 세척하였다. 어세이 완충제 A 중의 250 pM 인간 KLK5 10 μ l를 각각의 웰에 첨가하고 플레이트를 실온에서 하룻밤 동안 인큐베이션하여 완전한 회합을 허용하였다. 어세이 완충제 A 중의 Boc-VPR-AMC 기질(Cambridge Research Biochemicals™)을 600 μ M의 최종 농도로 웰에 첨가하고 PHERASStar FSX(BMG Labtech™) 플레이트 판독기를 이용하여 4시간 후에 형광(λ_{ex} 380 nm λ_{em} 430 nm)을 측정하였다.

[0550] 하기 방정식을 이용하여 KLK5 활성의 퍼센트 억제를 측정하기 위해 데이터를 분석하였다:

[0551]
$$\% \text{억제} = 100 \cdot \left(1 - \frac{\text{시험} - \text{양성}}{\text{음성} - \text{양성}} \right)$$

[0552] 상기 식에서, 시험은 시험 항체에 대한 형광 값이고, 양성은 억제 웰에 대한 양성 대조군의 형광 값의 평균이고, 음성은 억제 웰에 대한 음성 대조군의 평균 형광 값이다.

[0553] >40% 억제를 보이는 상청액은 히트로서 간주되었다. 이것은 모든 스크리닝된 상청액의 약 4%에 해당한다. 가변 영역 회수를 위해 이 항체를 선택하였다.

[0554] 특정 항체 분비 세포를 확인하여 불균질한 활성화된 B 세포 집단으로부터 항체 가변 영역 유전자를 회수할 수

있게 하기 위해, 디콘볼루션(deconvolution) 단계를 수행해야 했다. 형광 초점 방법(Clargo et al., 2014)을 이용하였다. 요약하자면, 항체 분비 세포를 바이오터널화된 인간 KLK5 및 염소 항-토끼 Fc 단편 특이적 FITC 접합체(Jackson ImmunoResearch™)로 코팅된 스트렙타비딘 비드(New England Biolabs™)의 존재 하에서 1시간 동안 37°C에서 정적으로 인큐베이션하였다. 그 후, 항원 특이적 항체 분비 세포를 이들 주변의 형광 후광으로부터 확인하였다. 그 다음, 올림푸스(Olympus) 현미경을 이용함으로써 확인된 다수의 이 개별 B 세포 클론들을 Eppendorf™ 마이크로조작기로 선별하여 PCR 튜브에 넣었다. 단일 세포로부터의 cDNA를 표준 RT-PCR로 획득하였고, 면역글로불린 유전자 특이적 프라이머를 사용하여 중쇄 및 경쇄에 대한 가변 면역글로불린 서열의 후속 PCR을 수행한 다음, 토끼 IgG(VH) 또는 토끼 카파(VL) 포유동물 발현 벡터 내로의 가변 영역의 직접 클로닝을 허용하는 중쇄 벡터 부위를 혼입하는 네스티드 PCR을 수행하였다. ExpiFectamine™ (Life Technologies™)을 사용하여 중쇄 및 경쇄 구축물을 ExpiHEK-293 세포에 공-형질감염시키고 재조합 항체를 30 ml의 부피로 125 ml Erlenmeyer™ 플라스크에서 발현시켰다. 5일 내지 7일의 배양 후, 상청액을 회수하고 AKTA 순수 크로마토그래피 시스템을 이용하여 단백질 A 친화성 포획으로 항체를 정제하였다. 1 ml 단백질 A HiTrap MabSelect SuRe 컬럼(GE Healthcare)을 시스템에 부착하고 컬럼을 PBS(pH 7.4)로 평형화시킨 후, 세포 배양 상청액을 0.25 ml/분의 유속으로 컬럼에 적용하였다. 이어서, 컬럼을 PBS(pH 7.4)로 세척하고, 결합된 물질을 구연산나트륨(pH 3.4)으로 용출하고, 적절한 부피의 2 M Tris-HCl(pH 8.5)로 중화시켰다. 용출된 분획을 PBS(Sigma)(pH 7.4)로 완충제 교환하고 0.22 µm 필터를 통과시켰다. 최종 정제된 물질을, A280 스캔, SE-UPLC(BEH200 방법) 및 내독소에 대해 PTS Endosafe 시스템을 이용하여 어세이하였다.

[0555] 이 분석으로부터, 토끼 항체 10236 및 10273은 강력한 억제력을 보여주었고 추가 특징규명을 위해 선택되었다.

[0556] **실시예 4: KLK5 특이적 억제 항체의 확인**

[0557] 그 다음, 정제된 토끼 항체 10236 및 10273을 스크리닝하여, KLK5에 대한 이들의 억제 활성을 확인하고 무린 및 cyno KLK5 및 KLK7과 함께 KLK2, KLK4 및 KLK7을 비롯한 인간 서열 칼리크레인 패밀리의 구성원의 패널을 사용하여 KLK5에 대한 특이성을 측정하였다. 600 nM 내지 20 pM 범위로 연속 10점 절반 로그 희석물을 각각의 항체에 대해 제조하고 백만 코울터 FX™ 및 멀티드롭(Multidrop) 시스템을 이용하여 5 µl를 검정색 384웰 어세이 플레이트(Corning™, 카탈로그 번호 3575)로 옮겼다. 15 µl의 활성 재조합 칼리크레인 단백질을 적절한 웰에 첨가하여 하기 최종 어세이 농도를 달성하였다: 어세이 완충제 A(50 mM Tris, 150 mM NaCl, 200 µM EDTA, 0.05%(v/v) Tween-20, pH 7.6) 중의 60 pM Hu KLK5, 250 pM Hu KLK7, 500 pM Hu KLK2, 30 pM Hu KLK4, 30 pM cyno KLK5, 500 pM cyno KLK7, 30 pM 마우스 KLK5 또는 10 nM 마우스 KLK7. 대조군으로서, 0% 활성을 위해 20 µl 어세이 완충제 A를 웰에 첨가하였고, LEKTI D5 토끼 Fc를 억제에 대한 양성 대조군으로서 동일한 항체 농도 범위에서 사용하였고, 100% 활성을 위해 5 µl 어세이 완충제 A 중의 인간 KLK5 15 µl를 사용하였다. 플레이트를 하룻밤 동안 실온에서 인큐베이션한 후, 멀티드롭 장치를 이용하여 하기 펩타이드 기질을 첨가하였다: 인간 KLK5(300 µM), 인간 KLK2(30 µM), 무린 KLK5(300 µM) 및 cyno KLK5(450 µM)의 경우 Boc-VPR-AMC(Cambridge Research Biochemicals™); 인간 및 cyno KLK7(각각 90 µM 및 150 µM)의 경우 KHLF-AMC(Cambridge Research Biochemicals™), 인간 KLK4(200 µM)의 경우 PFR-AMC(R&D Systems™), 및 무린 KLK7(150 µM)의 경우 Mca-RPKPVE-Nval-WRK(Dnp)-NH2(R&D Systems™). 샘플을 4시간 동안 인큐베이션하고 페라스타(Pharstar) FSX 플레이트 판독기(BMG Labtech™)에서 Boc-VPR-AMC, PFR-AMC 및 KHLF-AMC에 대해 λ_{ex}380 nm 및 λ_{em}430 nm에서 판독하고 Mca-RPKPVE-Nval-WRK(Dnp)-NH2에 대해 λ_{ex}320 nm 및 λ_{em}400 nm에서 판독하였다. 데이터를 실시예 3에 기재된 바와 같이 분석하여 퍼센트 억제를 측정하였다. 데이터를 시험 항체의 농도에 대해 작도하고 4-파라미터 S자를 피팅하여 IC₅₀을 측정하였다(Genedata Screener™).

[0558] 토끼 항체 10236 이외에, 이 측정을 위해 항체 10236 및 10273의 토끼 가변 영역의 폴리뉴클레오타이드 서열을, S171C 돌연변이를 포함하는 변형된 마우스 C 카파 벡터 버전에 클로닝하여, 토끼 VK 경쇄에서 발견되고 마우스 불변 영역에 존재하지 않는 추가 디설파이드 결합을 재생성하였다(토끼 항체 10273 mIgG의 경우 서열번호 155 및 156, 및 토끼 항체 10236 mIgG의 경우 서열번호 159 및 160)). 이것은 토끼 항체 10236 mIgG의 경우 서열번호 157 및 158을 포함하는 항체, 및 토끼 항체 10273 mIgG의 경우 서열번호 153 및 154를 포함하는 항체를 생성하였다.

[0559] 토끼 항체 10236 및 10273 mIgG는 시험된 다른 인간 패밀리의 구성원(인간 KLK2, KLK4 및 KLK7)에 대한 활성을

갖지 않으면서(즉, 실시예 2의 선택 기준에 따라 40% 역치 미만) 인간 KLK5의 강력한 억제체를 보였다. cyno KLK5의 강력한 억제도 입증되었으나, cyno KLK7의 강력한 억제는 입증되지 않았다. 마우스 KLK5 또는 KLK7에 대한 억제 활성이 없다는 것은 분명하였다. 토끼 항체 10236, 10273 및 LEKTI D5 토끼 Fc에 대한 IC₅₀ 결과는 표 2에 제시되어 있다.

표 2

	Hu KLK5	Hu KLK2	Hu KLK4	Hu KLK7	Cy KLK5	Cy KLK7	Mu KLK5	Mu KLK7
항체	IC ₅₀ (M)							
10236 mIgG	2.40E-10	NI	NI	NI	3.30E-11	NI	NI	NI
토끼 10236 IgG	1.74E-10	NI	NI	NI	2.76E-11	NI	NI	NI
10273 mIgG	3.48E-11	NI	NI	NI	3.01E-10	NI	NI	NI
LEKTI D5 Fc	1.03E-10	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

NI = 억제 없음; Hu = 인간; Cy = cyno; Mu = 마우스; n/a = 이용 가능하지 않음

[0560]

실시예 5: KLK5 특이적 Ab의 친화성 측정

[0561]

인간 KLK5에 결합하는 뮤린 IgG 분자의 동역학을 25°C에서 표면 플라즈몬 공명(Biacore T200)으로 평가하였다.

[0562]

아민 커플링 화학반응을 통해 염소 항-마우스 IgG Fc 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch)를 대략 7000 RU의 수준으로 CM5 센서 칩에 고정시켰다. 각각의 분석 주기는 항-KLK5 IgG 분자를 항-Fc 표면에 포획하는 단계, KLK5 피분석물(사내에서 준비됨)을 30 μl/분으로 300초 동안 주입하는 단계, 및 이어서 600초 해리 단계로 구성되었다. 각각의 주기의 말기에서 50 mM HCl의 60초 주입에 이은 5 mM NaOH의 30초 주입 및 50 mM HCl의 최종 60초 주입을 이용하여 표면을 10 μl/분의 유속으로 재생시켰다. 최종 농도 300 mM의 NaCl로 보충된 HBS-EP+ 런닝 완충제(GE Healthcare)로 인간 KLK5를 20 nM부터 0.25 nM까지(4 x 3배 연속 희석) 적정하였다. 기기 노이즈(noise) 및 드리프트(drift)를 차감하기 위해 완충제 블랭크 주입을 포함시켰다.

[0563]

Biacore T200 평가 소프트웨어를 사용하는 1:1 결합 모델을 이용하여 동역학 파라미터를 결정하였다.

[0564]

토끼 항체 10236 및 10273의 친화성은 표 3에 표시되어 있다.

[0565]

표 3

토끼/마우스 항체	ka(Ms ⁻¹)	kd(s ⁻¹)	KD(pM)
10236	3.00E+06	5.17E-04	172.3
10273	1.14E+06	1.84E-04	160.0

[0566]

실시예 6: 항체 10273의 특징규명

[0567]

토끼 항체 10273의 KLK5-PAR2 세포 어세이

[0568]

KLK5는 각질형성세포의 표면에서 프로테아제 활성화 수용체-2(PAR2) 수용체를 활성화시키는 것으로 밝혀졌다(K. Oikonomopoulou et al. Kallikrein-mediated cell signaling: targeting proteinase-activated receptors

[0569]

(PARs). Biol Chem, 387 (2006), pp. 817-824). 이것은 NFκB 유도 염증 캐스케이드 및 TSLP와 같은 관련 사이토카인의 방출을 야기한다.

[0570] PAR2는 Gq 커플링 G-단백질 커플링 수용체(GPCR)이기 때문에, 활성화는 포스포리파제 신호전달 및 이노시톨 모노포스페이트(IP-1)의 생성으로 이어진다. 제조함 KLK5에의 노출에 의해 HaCat 각질형성세포에서 발현된 내생성 PAR2의 활성화를, 시스바이오(Cisbio)의 어세이 키트를 사용한 IP1의 검출로 모니터링하였다.

[0571] 전면성장 HaCat 세포를 회수하고 10,000개 세포/웰로 384 플루오블록(Fluoblock) 플레이트(Corning™)에 플레이팅하고 37°C 및 5% CO₂에서 하룻밤 동안 DMEM 배지 + 10% FBS + 2 mM L-글루타민 + Pen/Strep(Life Technologies™)에서 배양한 후, IP-One Gq 어세이 프로토콜(Cisbio™)에 따라 처리하였다. 시험될 항체를 1x 자극 완충제 B(IP-One Gq 어세이 키트, Cisbio™)로 2 μM의 최고 농도부터 연속적으로 희석하고 200 nM 인간 제조함 KLK5의 존재 하에서 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 항체/KLK5 혼합물을 HaCat 세포에 첨가하고 시너지 네오(Synergy Neo) 플레이트 판독기에서 665 nM 및 620 nM에서 형광을 판독하는 IP-One Gq 어세이 프로토콜에 따라 이노시톨 1 포스페이트(IP1)를 검출하였다.

[0572] 항체 10273은 IP1 방출의 유사한 최대 억제를 보여주나 LEKTI 단백질에 비해 더 큰 효능을 나타내면서, KLK5로 처리된 HaCat 세포로부터의 IP1 방출을 거의 완전히 억제할 수 있었다(도 1).

[0573] 항체 10273의 작용 기작

[0574] 비경쟁적 효소 억제제는 효소의 활성을 감소시키지만 기질의 존재 또는 부재 하에서 효소에 동등하게 잘 결합할 수 있다. 억제제와 기질은 둘 다 효소에 동시에 결합할 수 있으나, 절단된 생성물이 형성될 수 없어, 효소-기질-억제제 복합체만이 효소-기질 또는 효소-억제제 복합체로 분해될 수 있게 한다. 비경쟁적 억제제의 경우, 억제율은 기질 농도의 증가에 의해 영향을 받지 않을 것이다.

[0575] 항체 10273 또는 LEKTI-D5 Fc 단백질을 어세이 완충제(150 mM NaCl, 50 mM Tris, 200 μM EDTA, 0.05%(v/v) Tween-20, pH 7.6)에서 KLK5에 대한 IC₅₀의 300배, 30배 또는 3배로 제조하였다(상기 참조). 10 μl의 상기 항체를 코닝(Corning) 저결합 검정색 저플랜지 384웰 어세이 플레이트(Corning®)에 첨가하였다. 30 mM 내지 300 μM Boc-VPR-AMC(Cambridge Research Biochemicals™)의 5점 연속 희석물 10 μl를 상기 플레이트에 첨가하였다. 10 μl의 1.8 nM KLK5(Boc-VPR-AMC < 1 mM) 또는 180 pM KLK5(Boc-VPR-AMC > 1 mM)의 주입을 통해 페라스타 FSX 플레이트 판독기(BMG Labtech™)를 이용하여 반응을 동시에 시작하고 30초마다 형광(λ_{ex}380 nm λ_{em}430 nm)을 모니터링하였다. 최종 반응 조건은 (전술된 바와 같이) KLK5에 대해 측정된 IC₅₀의 100배, 10배 또는 1배로 항체 10273 또는 LEKTI-D5 Fc 단백질, 10 mM 내지 100 μM의 연속 Boc-VPR-AMC 희석물 및 60 또는 600 pM KLK5를 함유하였다. 상기 항체 또는 KLK5를 어세이 완충제로 교체함으로써 음성 대조군을 제조하였다.

[0576] 각각의 시점에서 배경 형광을 차감하고 시간에 대해 형광을 작도함으로써 데이터를 분석하였다. 데이터를 하기 방정식에 피팅하였다(GraphPad Prism®, GraphPad Software):

[0577]
$$y = v_s \cdot x + \left(\frac{v_i - v_s}{k_{obs}} \cdot (1 - e^{-k_{obs} \cdot x}) \right)$$

[0578] 이것은 관찰된 시간 의존적 억제율인 k_{obs}가 측정될 수 있게 하였고, 이때 v_i는 초기 반응 속도이고 v_s는 최종 속도이다. 억제 기작을 확인하기 위해 k_{obs}에 대한 값을 기질 농도에 대해 작도하였다(도 2).

[0579] 항체 10273에 의한 KLK5의 억제율은 기질 농도가 증가함에 따라 변하지 않는데, 이는 항체 10273이 KLK5의 비경쟁적 억제제임을 입증한다(도 2A). LEKTI-D5 Fc 단백질은 기질 농도가 증가함에 따라 억제율의 감소를 보여줌으로써, 경쟁적 작용 기작을 입증한다(도 2B).

[0580] 항체 10273의 존재 하에서 LEKTI와 KLK5의 결합

[0581] 표면 플라즈몬 공명(SPR) 실험을 수행하여, 항체 10273이 인간 KLK5에의 결합에 대해 LEKTI D5 단백질과 경쟁하는지를 확인하였다. 이 어세이는 KLK5 단백질 단독에 대한 LEKTI D5 Fab 용합체의 친화성을, 항체 10273과 복합체를 형성한 인간 KLK5에 대한 LEKTI D5 Fab 용합체의 친화성과 비교할 수 있게 하였다.

[0582] Biacore T200(GE Life Sciences™)을 이용하여 LEKTI D5 Fab 용합 단백질과 인간 KLK5의 결합에 대한 동역학 측정치를 획득하였다. 표면을 준비하기 위해, CM5 칩(GE Life Sciences™)을 먼저 EDC/NHS 혼합물(GE Life Sciences™)의 5분 주입(30 μl 분⁻¹)으로 활성화시킨 후, 아세테이트 완충제(pH 5.0)(GE Life Sciences™) 중의 100 $\mu\text{g ml}^{-1}$ LEKTI D5 Fab 용합체(UCB)를 주입하여 칩 표면에 고정된 80 RU의 LEKTI D5 Fab 용합체를 달성하였다. 마지막으로, 1 M 에탄올아민 염산염-NaOH(pH 8.5)의 주입을 이용하여 표면을 불활성화시켰다. 그 후, HBS-EP 완충제(GE Life Sciences™)에서 0.32 nM부터 32 nM까지 증가하는 농도의 인간 KLK5를 단일 주기 동역학 모드로 주입하였다. 완충제 단독 주입로부터 얻은 값을 KLK5 주입에 대해 획득된 값으로부터 차감하고 BIAcore 평가 소프트웨어(GE Life Sciences™)에서 1:1 결합 모델에 피팅함으로써 동역학을 측정하였다.

[0583] 인간 KLK5가 토끼 항체 10273에 의해 결합되었을 때 인간 LEKTI가 인간 KLK5에 결합할 수 있는지를 확인하기 위해, 실시예 4에 기재된 바와 같이 포획된 염소 항-토끼 Fc 다중클론 및 Ab 10273을 사용하여 항체 포획 표면을 준비하였다. 그 다음, 표면이 포화 상태에 도달할 때까지 20 nM의 인간 KLK5를 주입하였다. 이어서, LEKTI D5 Fab 용합 단백질(실시예 1에 기재된 바와 같이 생성됨)을 30 pM 내지 100 nM의 농도로 주입하였다. 먼저 완충제 단독 주입로부터 얻은 값을 피분석물로 얻은 값으로부터 차감한 후, Biacore™ 평가 소프트웨어(GE Life Sciences™)에서 1:1 결합 동역학 모델에 피팅하였다.

[0584] 기준물로서, LEKTI D5 Fab 용합 단백질을 칩 표면에 고정시킨 후, 인간 KLK5와의 상호작용을 모니터링하였다. 인간 LEKTI D5 Fab 용합 단백질은 인간 KLK5가 토끼 항체 10273과 이미 복합체를 형성하였을 때 19.7 nM의 친화성으로 인간 KLK5에 결합할 수 있었다(표 4). 토끼 항체 10273의 부재 하에서 인간 KLK5에 대한 인간 LEKTI의 친화성이 더 높지만(40 pM), 이 분석은 토끼 항체 10273이 인간 LEKTI의 존재 또는 부재 하에서 인간 KLK5에 결합함으로써 인간 KLK5에 대한 추가 억제 활성을 제공할 수 있음을 입증한다.

표 4

	ka(Ms ⁻¹)	kd(s ⁻¹)	KD(pM)
인간 KLK5 단독	5.70E+05	2.30E-05	4.00E-11
10273 + 인간 KLK5	2.87E+04	5.65E-04	1.34E-08*

* 평균 값 n=2

[0585]

[0586] LEKTI-KLK5-항체 10273 복합체 형성

[0587] KLK5를, N-말단 TEV 절단 가능한 8xHis 태그를 가진 분비 단백질로서 HEK293 세포에서 생성하였다. 먼저 Ni²⁺ 친화성 크로마토그래피로 킨디셔닝된 배지로부터 상기 단백질을 정제하였다. KLK5를 함유하는 Ni²⁺ 킬럼의 분획을 풀링하고 TEV 프로테아제로 분해하여 His 태그를 제거한 다음, 제2 Ni 친화성 단계를 수행하여 TEV 프로테아제를 제거함으로써, 절단된 KLK5가 킬럼을 통해 유동하게 하였다. 제2 Ni²⁺ 킬럼으로부터의 통과 유동 분획을 농축하고 50 mM Tris pH 7, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5% 글리세롤로 크기 배제 킬럼에서 런닝시켰다. SEC로부터 KLK5 분획을 풀링하고 대략 10 mg/ml까지 농축하고 -80°C에서 저장하였다.

[0588] 서열번호 173에 따른 LEKTI 도메인 5(LEKTI D5 Fc TEV) 및 서열번호 174에 따른 LEKTI 도메인 8(LEKTI D8 Fc TEV)을, C-말단 TEV 절단 가능한 Fc 태그를 가진 분비 단백질로서 HEK293 세포에서 생성하였다. 킨디셔닝된 배지를 단백질 A 비드 위로 통과시켜 이 단백질들을 정제하였다. 결합된 단백질을 0.1 M 구연산(pH 2.0)으로 용출하고 2 M Tris-HCl(pH 8.5)을 첨가하여 분획을 중화시켰다. LEKTI 도메인 5 또는 도메인 8을 함유하는 단백질 A 킬럼의 분획을 풀링하고 Fc 태그를 TEV 프로테아제로 제거하여 LEKTI D5 또는 LEKTI D8을 제공하였다. 크기 배제 크로마토그래피를 위해 절단된 단백질을 약 15 mg/ml까지 농축하였다. SEC를 PBS(pH 7.2)에서 수행하였다. LEKTI 함유 분획을 풀링하고 약 10 mg/ml까지 농축하고 -80°C에서 냉동 저장하였다.

[0589] 토끼 Fab 항체 10273을 분비 단백질로서 HEK293 세포에서 발현시켰다. 서열번호 166 및 168을 포함하는 발현 구축물을 1:1 몰 비로 공-형질감염시켰다. 킨디셔닝된 배지를 단백질 G 비드 위로 통과시킴으로써 분비된 Fab(서열번호 165 및 167을 포함함)를 정제하고 0.1 M 글리신(pH 2.7)으로 용출하였다. 2 M Tris-HCl(pH 8.5)을 첨가

하여 분획을 증화시켰다. 단백질을 PBS(pH 7.2)로 투석한 다음, 약 10 mg/ml까지 농축하고 -80℃에서 냉동 저장하였다.

[0590] 먼저 25 μM KLK5를 25 μM LEKTI D5 또는 LEKTI D8과 함께 얼음 위에서 60분 동안 인큐베이션한 후 25 μM 토끼 Fab 항체 10273을 첨가하고 얼음 위에서 또다시 60분 동안 인큐베이션을 계속함으로써 KLK5, LEKTI D5 또는 LEKTI D8 및 토끼 Fab 항체 10273의 복합체를 형성하였다. 혼합물을 HPLC에 직렬로 연결되어 있는, PBS(pH 7.2)에 의해 평형화된 Superdex 200 크기 배제 컬럼에 주입하였다. SDS-PAGE에 의한 분석을 위해 피크 분획을 수집하였다. 도 3a 및 3b는 인간 KLK5 단독(실선, 맨 오른쪽), 토끼 Fab 항체 10273 단독(점선), 인간 KLK + LEKTI D5 또는 D8의 이원 복합체(각각 도 3a 또는 3b, 긴 파선), 및 KLK5 + LEKTI D5 또는 D8 + 토끼 Fab 항체 10273의 삼원 복합체(각각 도 3a 또는 3b, 짧은 파선, 맨 왼쪽)의 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[0591] 각각의 피크의 성분의 분자량(MW)을 도 4A 및 4B에 나타낸 바와 같이 SDS-PAGE로 확인하였다.

[0592] KLK5, LEKTI D5 또는 LEKTI D8 및 토끼 Fab 항체 10273 사이의 복합체는 인간 KLK5를 각각의 LEKTI 단편과 개별적으로 혼합한 다음 이원 복합체를 토끼 Fab 항체 10273과 함께 인큐베이션함으로써 1:1:1 비로 혼합되었을 때 쉽게 형성되었다. 이원 복합체와 삼원 복합체를 피크 분획의 SEC 및 SDS-PAGE로 관찰하였는데, 이는 이들이 안정하고 다른 중으로부터의 단리/정제에 적합함을 시사한다.

[0593] **실시예 7: KLK5/Fab 항체 10273/Fab 항체 10236 복합체의 결정화**

[0594] 결정학 연구를 위해, 5 mM 최종 농도로 키푸넨신(Sigma®)을 첨가하면서 제조사의 프로토콜에 따라 Expi293™ 발현 시스템(Life Technologies™)을 이용하여 일시적으로 형질감염시킴으로써 인간 KLK5를 발현시켰다. 키푸넨신은 만노시다제 I 효소의 강력한 억제제이고 주로 높은 만노스 당단백질을 만들기 위한 세포 배양에 사용된다.

[0595] KLK5의 발현 동안, 단백질은 자가활성화되어 상청액에서 활성 KLK5 단백질(서열번호 142 또는 서열번호 144의 잔기 I67 내지 S293(UniProt Q9Y337 넘버링))을 생성한다. 형질감염시킨 지 5일 후에 세포를 회수하고 상청액을 즉시 정제에 사용하였다. 인간 KLK5를 포함하는 상청액을 완충제 A(50 mM Tris pH 7.0, 50 mM NaCl)로 4배 희석하고 HiTrap SP HP 양이온 교환 컬럼에 로딩하였다. 10 컬럼 부피에 걸쳐 완충제 B(50 mM Tris pH 7.0, 1 M NaCl) 구배를 사용하여 결합된 단백질을 용출하였다. 정제된 인간 KLK5를 함유하는 분획을 폴딩하고, 농축하고, pH 7.2에서 20 mM Tris 및 150 mM NaCl에 의해 평형화된 S200 26/60에서 크기 배제 크로마토그래피로 더 정제하였다. KLK5는 SDS-PAGE에 의해 특징규명되었고 높은 만노스 글리코실화된 단백질의 예상 분자량(MW)인 약 35 내지 38 kDa과 일치하는 겔 상의 위치로 이동하였다.

[0596] 그 다음, 인간 KLK5 단백질을 1:100의 비로 엔도글리코시다제 H(Endo H) 단백질로 처리하고 4℃에서 하룻밤 동안 인큐베이션하여 구조 연구용 균질 탈글리코실화된 KLK5 단백질을 형성하였다. 엔도글리코시다제 H(Endo H)는 스트렙토마이세스 플리카투스(*Streptomyces plicatus*)로부터 클로닝되고 대장균에서 과다발현된 재조합 글리코시다제이다. Endo H는 높은 만노스의 키토바이오스 코어(chitobiose core) 및 제한된 수의 하이브리드 올리고당을 N 결합 당단백질로부터 절단한다. 이것은 복잡한 글리칸을 절단하지 않는다. 효소적 절단은 올리고당의 디아세틸키토바이오스 코어에 있는 2개의 N-아세틸글루코사민 잔기들 사이에서 일어나, 하나의 N-아세틸글루코사민 잔기를 아스파라긴에 남긴다. 이 단계는 균질한 인간 KLK5가 결정학 연구에 사용될 수 있게 하기 위해 수행되었다. KLK5는 SDS-PAGE에 의해 특징규명되었고(도 5) 탈글리코실화된 단백질의 예상 분자량(MW)인 약 25 kDa과 일치하는 겔 상의 위치로 이동하였다.

[0597] 토끼 Fab 항체 10273을 실시예 6에 기재된 바와 같이 발현시켰다. 토끼 Fab 항체 10236(서열번호 181 및 183을 포함함)을 토끼 Fab 항체 10273에 대해 기재된 바와 같이 발현시켰다. 요약하건대, 서열번호 182 및 184를 포함하는 발현 구축물을 1:1 몰 비로 공-형질감염시켰다. 컨디셔닝된 배지를 단백질 G 비드 위로 통과시킴으로써 각각의 분비된 Fab 단백질을 정제하고 0.1 M 글리신(pH 2.7)으로 용출하였다. 2 M Tris-HCl(pH 8.5)을 첨가하여 분획을 증화시켰다. 각각의 개별 단백질을 PBS(pH 7.2)로 투석하고 약 10 mg/ml까지 농축하고 -80℃에서 냉동 저장하였다.

[0598] 1:1.5:1.5의 인간 KLK5/토끼 Fab 항체 10273/토끼 Fab 항체 10236 복합체를 만들고 4℃에서 하룻밤 동안 인큐베이션하고 크기 배제 크로마토그래피(20 mM Tris, 150 mM NaCl, pH 7.2 용출 완충제)로 정제하였다. 상기 복합체를 함유하는 단일 피크를 결정화 전에 약 10.8 mg/ml까지 농축하였다.

[0599] 여러 상업적으로 입수 가능한 결정화 스크린을 이용하여 인간 KLK5/토끼 Fab 항체 10273/토끼 Fab 항체 10236 복합체에 대한 결정화 조건을 확인하였다. Swissci 96웰 2-점적 MRC 결정화 플레이트(몰레클라 디멘션스(Molecular Dimensions)로부터 공급됨, 카탈로그 번호 MD11-00-100)를 사용하여 시팅(sitting) 점적 포맷으로

이것을 수행하였다. 먼저, 마이크로랩(Microlab) STAR 액체 처리 시스템(Hamilton)을 이용하여 스크린에서 75 μ l의 각각의 결정화 용액으로 저장소를 채웠다. 그 다음, 모스퀴토(Mosquito) 액체 처리기(TTP LabTech)를 이용하여 300 nl의 인간 KLK5/토끼 Fab 항체 10273/토끼 Fab 항체 10236 복합체 및 300 nl의 저장소 용액을 결정화 플레이트의 웰에 분배하였다. MIDAS+ HT-96 스크린(Molecular Dimensions, 카탈로그 번호 MD1-107)의 조건 16 (웰 B4)에서 단일 결정을 획득하였다. 이 조건은 45% v/v 펜타에리트리톨 프로폭실레이트(5/4), 0.2 M NaCl 및 0.1 M MES 일수화물 pH 6.0을 함유한다. 결정을 액체 질소에서 급속 냉동하고 빔라인 I03(Diamond Light Source, UK)에서 회절 데이터를 수집하였다. XDS(Kabsch, W. XDS. Acta Cryst. D66, 125-132 (2010))를 이용하여 데이터를 인덱싱하고 통합한 후, AIMLESS(Evans PR, Murshudov GN. How good are my data and what is the resolution? Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2013;69(Pt 7):1204-1214)를 이용하여 스케일링하였다. 페닉스(Phenix) 소프트웨어 스위트(Adams PD, Afonine PV, Bunkoczi G, et al. The Phenix software for automatic measurement of macromolecular structures. Methods. 2011;55(1): 94-106)의 페이저(Phaser)(McCoy, A.J., Grosse-Kunstleve, R.W., Adams, P.D., Winn, M.D., Storoni, L.C., & Read, R.J. Phaser crystallographic software. J. Appl. Cryst. (2007). 40, 658-674)를 이용하여 분자 교체로 인간 KLK5/토끼 Fab 항체 10273/토끼 Fab 항체 10236 복합체 구조를 풀었다. 이 절차에서, KLK5 구조 2PSX(Debela M, Goettig P, Magdolen V, Huber R, Schechter NM, Bode W. Structural based of zinc inhibitory of human tissue kallikrein 5. J Mol Biol. 2007 Nov 2;373(4):1017-31) 및 전매특허 Fab 모델을 분자 교체 주형으로서 사용하였다. 허용 가능한 Rwork, Rfree 및 Ramachandran 통계자료(몰프로비티(Molprobity)(Williams et al. (2018) MolProbity: More and better reference data for improved all-atom structure validation. Protein Science 27: 293-315)에 의해 분석됨)가 수득될 때까지 Coot(P. Emsley; B. Lohkamp; W.G. Scott; Cowtan (2010). "Features and Development of Coot". Acta Crystallographica. D66: 486-501) 및 phenix.refine(Towards automated crystallographic structure refinement with phenix.refine. P.V. Afonine, R.W. Grosse-Kunstleve, N. Echols, J.J. Headd, N.W. Moriarty, M. Mustyakimov, T.C. Terwilliger, A. Urzhumtsev, P.H. Zwart, and P.D. Adams. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 68, 352-67 (2012))을 수동 모델 완성 및 개선의 다음 주기에서 사용하였다.

[0600]

인간 KLK5/토끼 Fab 항체 10273/토끼 Fab 항체 10236 복합체가 결정 비대칭 유닛에서 관찰되었다. CCP4 소프트웨어 스위트의 NCONT를 사용하여, Fab10273 및 Fab10236 분자에 의해 인식되는 KLK5의 에피토프를 확인하였다. KLK5 아미노산 넘버링은 괄호 안의 키모트립시노겐에 기반한 표준 프로테아제 넘버링을 이용한 UnitProtKB 항목 Q9Y337에 기반한다. 표 5는 본 발명이 처음 기재되었을 때의 개선 통계자료를 보여준다.

표 5

데이터 수집	
해상도(Å)	87.77-2.45 (2.51-2.45)
스페이스 기	1 1 2 1
세포 파라미터	
a, b, c(Å)	76.97, 93.19, 261.27
β (°)	91.00
R _{merge} (%)	4.10 (52.9)
R _{meas} (%)	5.70 (72.4)
R _{pim}	4.00 (49.2)
평균 I/ σ (I)	13.3 (1.9)
완성도	99.3 (99.9)
고유 반사의 수	67522 (4551)
다중도	3.5 (3.4)
월슨 B 계수(Å ²)	62.535
개선 통계자료	
단백질/용매 원자의 수	7924/84
R _{work} /free(%)	22.89/27.68
'free' 세트에서 반사의 수	3302
이상적인 값으로부터의 R.m.s. 편차	
결합(Å)	0.011
각도(°)	1.158
평균 단백질 B 계수(Å ²)	69.33

[0601]

- [0602] 4 Å 접촉 거리에서 토끼 Fab 항체 10273에 의해 결합된 인간 KLK5 에피토프는 서열번호 142를 참조할 때 잔기 Leu212(163), Ser213(164), Gln214(165), Lys215(166), Arg216(167), Glu218(169), Asp219(170), Ala220(171), Pro222(173), Gly233(184), Pro269(223), Asn270(224) 및 Pro272(226)로 구성되는 반면, 괄호 안의 숫자는 프로테아제 명명법에 상응한다. 결합 부위는 도 6에 더 상세히 표시되어 있다.
- [0603] 에피토프에 근접하지만 인간 KLK5와 토끼 Fab 항체 10273 사이의 5 Å 접촉 거리에 있는 다른 아미노산 잔기는 서열번호 142를 참조할 때 Ala181(132), Val211(162), Tyr221(172), Asp234(185) 및 Arg271(225)을 포함한 반면, 괄호 안의 숫자는 프로테아제 명명법에 상응한다. 도 7에 나타낸 바와 같이, 항체 10236 및 10273은 매우 상이한 비중첩 결합 부위를 갖고 인간 KLK5의 상이한 에피토프에 결합한다.
- [0604] **실시예 8: 항체 10273 인간화 및 특징규명**
- [0605] *Ab 10273의 인간화*
- [0606] 토끼 V 영역의 CDR을 인간 생식세포계열 항체 V 영역 프레임워크에 이식함으로써 토끼 항체 10273을 인간화하였다. 항체의 활성을 회복하기 위해, 토끼 V 영역으로부터의 다수의 프레임워크 잔기들도 인간화된 서열에서 유지되었다. 문헌[Adair et al. (1991) (Humanized antibodies. WO91/09967)]에 의해 요약된 프로토콜을 이용하여 이 잔기들을 선택하였다. 토끼 항체(공여자) V 영역 서열과 인간 생식세포계열(수용자) V 영역 서열의 정렬은 설계된 인간화된 서열과 함께 도 8 및 9에 제시되어 있다. 공여자 서열로부터 수용자 서열로 이식된 CDR은 조합된 초티아/카바트 정의가 사용되는 CDR-H1을 제외하고 카바트(Kabat et al., 1987)에 의해 정의된 바와 같다(문헌[Adair et al., 1991 Humanized antibodies. WO91/09967] 참조).
- [0607] 항체 10273의 경우, 경쇄 CDR에 대한 수용자로서 인간 V 영역 IGKV1D-13 + JK4 J 영역(IMGT, <http://www.imgt.org/>)을 선택하였다. 인간화된 경쇄 이식편 gL2의 프레임워크 잔기는 모두 인간 생식세포계열 유전자로부터 유래한다(도 8).
- [0608] 항체 10273의 중쇄 CDR에 대한 수용자로서 인간 V 영역 IGHV3-66 + JH6 J 영역(IMGT, <http://www.imgt.org/>)을 선택하였다. 많은 토끼 항체들과 마찬가지로, 항체 10273의 VH 유전자는 선택되는 인간 수용자보다 더 짧다. 인간 수용자 서열과 정렬될 때, 항체 10273의 VH 영역의 프레임워크 1은 인간화된 항체에서 유지되는 N-말단 잔기를 결여한다(도 9). 10273 토끼 VH 영역의 프레임워크 3도 베타 시트 가닥 D와 E 사이의 루프에서 2개의 잔기(75 및 76)를 결여한다: 인간화된 이식편에서 갭은 선택되는 인간 수용자 서열로부터의 상응하는 잔기(라이신 75, K75; 아스파라긴 76, N76)로 채워진다(도 9). 10273 중쇄의 인간화된 이식편의 프레임워크 잔기는 각각 공여자 잔기 발린(V24), 이소류신(I48), 글리신(G49), 라이신(K71), 세린(S73) 또는 발린(V78)이 유지된 잔기 24, 48, 49, 71, 73 및 78을 포함하는 군으로부터의 하나 이상의 잔기를 제외하고 모두 인간 생식세포계열 유전자로부터 유래한다. 잔기 G49의 유지는 인간화된 항체의 완전한 효능에 필수적이었다. 위치 116에서 아스파르트산 잔기를 글루탐산으로 교체함으로써(D116E) 이식편 gH3에서 CDRH3의 잠재적 가수분해 부위를 변형시켰다.
- [0609] 인간화된 10273 항체의 pI는 약 6.2이다. 다운스트림 프로세싱 동안 이온 교환 크로마토그래피에 의한 불순물의 제거를 용이하게 하기 위해, 이식편 gL2의 서열번호 1을 참조할 때 CDRL1의 잔기 1을 글루타민(Q)에서 아르기닌(R), 라이신(K) 또는 히스티딘(H) 잔기로 돌연변이시켜 pI를 증가시켰다. 또한, CDRH3의 잔기 19(서열번호 6을 참조할 때)를 아스파르트산(D)에서 아스파라긴(N) 잔기로 돌연변이시켜, pI를 더 증가시켰다: 예상외로, CDRH3의 돌연변이(D19N)는 KLK5에 대한 증가된 친화성도 부여하였다.
- [0610] 이식편 항체 10273 gL2-Q24RgH1-D116N에서, CDR-H3은 6개의 티로신 잔기를 함유한다. 개별 티로신 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환시켜 이식편 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y4F, 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y6F, 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y9F, 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y12F, 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y15F, 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y16F를 생성함으로써 이 이식편의 돌연변이체를 제조하였다. 서열번호 6을 참조할 때 위치 15 및 16의 이중 티로신 앞에 존재하는 트레오닌을 돌연변이시킴으로써 추가 돌연변이체를 제조하여, 이식편 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14V 및 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14S를 생성하였다.
- [0611] 인간 KLK5에의 결합에 대한 이 이식편들의 동역학을 25°C에서 표면 플라즈몬 공명(Biacore T200)으로 평가하였다.
- [0612] 아민 커플링 화학반응을 통해 대략 7000 RU의 수준으로 염소 항-인간 IgG Fc 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch)를 CM5 센서 칩에 고정시켰다. 각각의 분석 주기는 항-KLK5 IgG 분자를 항-Fc 표면에 포획하는

단계, KLK5 피분석물(사내에서 준비됨)을 30 μl /분으로 180초 동안 주입하는 단계, 및 이어서 600초 해리 단계로 구성되었다. 각각의 주기의 말기에서 50 mM HCl의 60초 주입에 이은 5 mM NaOH의 30초 주입 및 50 mM HCl의 최종 60초 주입을 이용하여 표면을 10 μl /분의 유속으로 재생시켰다. 최종 농도 300 mM의 NaCl로 보충된 HBS-EP+ 런닝 완충제(GE Healthcare)로 인간 KLK5를 20 nM부터 0.74 nM까지(3 x 3배 연속 희석) 적정하였다. 기기 노이즈 및 드리프트를 차감하기 위해 완충제 블랭크 주입을 포함시켰다.

[0613] Biacore T200 평가 소프트웨어를 사용하는 1:1 결합 모델을 이용하여 동역학 파라미터를 측정하였다.

[0614] 표 6은 모든 돌연변이들이 이들이 유래된 모 항체 또는 이식편 항체와 유사하거나 가까운 친화성으로 KLK5에 여전히 결합할 수 있는 항체를 유발하지는 않는다는 것을 보여준다.

표 6

기술어	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(pM)
10273 gL2gH1	5.14E+05	8.45E-05	164.3
10273gL2-Q1RgH1-D19N	4.27E+05	1.75E-04	410.2*
10273gL2-Q1RgH1-D19N	2.57E+05	1.33E-04	309.1*
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y6F	2.98E+05	1.86E-04	625.4
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y9F	3.62E+05	2.00E-04	553.9
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y12F	4.32E+05	1.38E-04	318.5
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y15F	5.58E+05	1.39E-04	249.1
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14S	2.57E+05	1.65E-04	643.8
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y4F	4.51E+05	5.19E-04	1151.6
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y16F	2.77E+05	1.60E-03	5768.6
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14V	3.64E+05	2.51E-03	6898.4

[0615] *중복 샘플, 동일한 어세이 조건, 실험의 시작과 끝에서 수행됨. 상이한 값은 예상된 실험 가변성 내에 있다.

[0616] 인간화된 항체의 프로파일링

[0617] KLK5 선택성

[0618] 토끼 항체 10273의 인간화가 다른 칼리크레인에 비해 KLK5 선택성을 변경하지 않고 친화성 또는 억제 활성을 감소시키지 않음을 확인하기 위해 일련의 조사를 수행하였다. 이어서, 정제된 항체를 실시예 4에 기재된 방법에 따라 스크리닝하여 KLK5에 대한 그의 억제 활성을 확인하였다. 항체를 600 nM 내지 20 pM 범위로 일련의 10점 절반 로그 희석물에 대해 시험하였다. 백만 코울터 FX™ 및 멀티드롭 시스템을 이용하여 5 μl 의 각각의 항체를 검정색 384웰 어세이 플레이트(Corning™, 카탈로그 번호 3575)로 옮기고, 어세이 완충제 A(150 mM NaCl, 50 mM Tris, 200 μM EDTA, 0.5%(v/v) Tween-20, pH 7.6) 중의 선택되는 활성 재조합 칼리크레인 효소 15 μl 를 첨가하여 하기 최종 어세이 농도를 달성하였다: 60 pM 인간 KLK5(UCB), 250 pM KLK7(UCB), 500 pM KLK2(R&D), 30 pM KLK4(UCB)뿐만 아니라, 30 pM 사이노몰구스 원숭이 재조합 KLK5(UCB), 500 pM 사이노몰구스 원숭이 KLK7, 30 pM 마우스 KLK5(UCB) 및 5 nM 마우스 KLK7(UCB). UCB에서 제조된 효소는 괄호 안에 표시되어 있고 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된다. 상업적으로 입수 가능한 효소의 공급원은 괄호 안에 표시되어 있다.

[0619] 0% 활성을 위해 20 μl 어세이 완충제 A만을 웰에 첨가하였다. LEKTI D5 토끼 Fc(상기 기재된 바와 같이 UCB에서 제조됨)를 억제 활성에 대한 기준물로서 사용하였고; 따라서, 10236 Abs 항체의 경우 사용된 농도 범위와 동일한 농도 범위에서 5 μl 의 LEKTI D5 토끼 Fc를 15 μl 의 칼리크레인 효소에 첨가하였다. 5 μl 의 어세이 완충제 A에 첨가된 15 μl 의 인간 KLK5를 100% 활성 기준물로서 사용하였다.

[0620] 항체 및 칼리크레인을 하룻밤 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 멀티드롭을 이용하여 하기 펩타이드 기질을 첨가하였다: 인간 KLK5(300 μM), 인간 KLK2(30 μM), 뮤린 KLK5(300 μM) 및 cyno KLK5(450 μM)의 경우 Boc-VPR-AMC(Cambridge Research Biochemicals™); 인간 및 cyno KLK7(각각 90 μM 및 150 μM)의 경우 KHLF-AMC(Cambridge Research Biochemicals™); 인간 KLK4(200 μM)의 경우 PFR-AMC(R&D Systems™); 및 뮤린

KLK7(150 μM)의 경우 Mca-RPKPVE-Nval-WRK(Dnp)-NH2(R&D Systems™). 샘플을 4시간 동안 인큐베이션하고 페라스타 FSX 플레이트 판독기(BMG Labtech™)에서 Boc-VPR-AMC, PFR-AMC 및 KHLF-AMC에 대해 λ_{ex}380 nm 및 λ_{em}430 nm에서 판독하고 Mca-RPKPVE-Nval-WRK(Dnp)-NH2에 대해 λ_{ex}320 nm 및 λ_{em}400 nm에서 판독하였다. 데이터를 실시예 3에 기재된 바와 같이 분석하여 퍼센트 억제율 측정하였다. 데이터를 시험 항체의 농도에 대해 작도하고 4-파라미터 S자를 피팅하여 IC₅₀을 측정하였다(Genedata Screener™).

[0621] Ab 10273의 인간화된 이식편은 KLK5에 대한 특이성을 유지하였고 시험된 다른 KLK 패밀리 구성원의 억제율 거의 또는 전혀 보이지 않았다(데이터는 제시되지 않음).

[0622] 인간화된 이식편에 의한 KLK5의 억제 수준

[0623] 인간화된 Ab 273 이식편 변이체에 의해 매개된 KLK5 활성의 억제 수준을 확인하기 위해 포획 어세이를 개발하였다.

[0624] 닌크 맥시소르프 검정색 384웰 플레이트(Sigma Aldrich™)를 카르보네이트 코팅 완충제 중의 10 μg/ml의 F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG Fc γ 단편 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch™)로 코팅하고 4°C에서 하룻밤 동안 방치하였다. 플레이트를 PBS 및 0.005% Tween-20으로 Biotek™ 플레이트 세척기에서 3회 세척하고 플레이트를 실온에서 1시간 동안 1% BSA를 가진 20 μl/웰 PBS로 차단하였다. 플레이트를 전술된 바와 같이 세척하고 10 μl의 5 nM 항체(어세이 완충제를 사용하여 스톡으로부터 희석함: 150 mM NaCl, 50 mM Tris, 200 μM EDTA, 0.005%(v/v) Tween-20, pH 7.6)를 적절한 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 실온에서 하룻밤 동안 인큐베이션한 후 세척하였다. 그 다음, 10 μl의 250 pM KLK5(어세이 완충제로 스톡으로부터 희석함)를 적절한 웰에 첨가하고 실온에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 10 μl의 600 mM BVPR-AMC 기질을 첨가하였다. "최대 활성" 대조군 웰을 위해 항체를 생략하고 어세이 완충제로 교체한 반면, "최소 활성" 대조군 웰에는 기질 또는 효소(어세이 완충제로 교체됨)를 첨가하지 않았다. 페라스타 FSX 플레이트 판독기를 이용하여 4시간 동안 매시간 형광(λ_{ex}380 nm λ_{em}430 nm)을 판독하였다.

[0625] 데이터를 분석하여 KLK5 값의 퍼센트 억제율 생성하였다. 각각의 시간 0 값을 그의 동등한 시간 4시간 값으로부터 차감하여, 정규화된 기준선 보정된 데이터 세트를 제공하였다. 하기 식을 이용하여 정규화된 형광 값을 % 억제율(%)로 전환시켰다:

$$\% \text{ 억제} = 100 \times \left(1 - \frac{\text{시험} - \text{최소}}{\text{최대} - \text{최소}} \right)$$

[0626] **최소 = 최소 활성 값; 최대 = 최대 활성 값**

[0627] 데이터를 작도하여 도 10에 표시된 막대 그래프를 생성하였다. 퍼센트 억제율 값의 범위는 95% 내지 97%이었고, 이는 항체 10273 이식편이 KLK5 효소 활성을 거의 완전히 억제할 수 있음을 입증한다.

[0628] 실시예 9: 인간화된 항체의 생물물리학적 특징규명

[0629] 질량 분광측정에 의한 항체의 특징규명

[0630] Xevo G2 Q-ToF 질량 분광측정기를 장착한 워터스(Waters) ACQUITY UPLC 시스템을 사용하여 LC-MS로 중쇄 및 경쇄의 온전한 질량을 측정함으로써 각각의 항체의 동일성을 확인하였다. 샘플(약 5 μg)을 37°C에서 40분 동안 150 mM 아세트산암모늄 중의 5 mM 트리스(2-카복시에틸)포스포닌(TCEP)으로 환원시켰다. LC 컬럼은 80°C에서 유지되고 0.6 ml/분의 유속으로 95% 용매 A(물/0.02% 트리플루오로아세트산(TFA)/0.08% 포름산) 및 5% 용매 B(95% 아세트니트릴/5% 물/0.02% TFA/0.08% 포름산)에 의해 평형화된 워터스 BioResolveT RP mAb 폴리페닐(450 Å, 2.7 μM)이었다. 단백질을 8.8분에 걸쳐 5% 내지 50% 용매 B의 구배로 용출한 후, 95% 용매 B로 세척하고 재평형화시켰다. UV 데이터를 280 nm에서 획득하였다. MS 조건은 다음과 같았다: 이온 모드: ESI 양이온, 해상 모드, 질량 범위: 400 내지 5000 m/z 및 NaI을 사용한 외부 보정. 워터스 MassLynx 및 MaxEnt 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0631] 온전한 질량(환원된 쇠)은 경쇄에 대해 관찰된 질량이 예상 질량과 일치함을 보여주었다. 그러나, 10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y9F를 제외한 모든 10273 분자들에 대해 관찰된 중쇄 질량과 예상된 중쇄 질량 사이에 +80 달톤 차

이가 나타났다(표 7).

[0632] 이것은 중쇄에서 Tyr9의 번역 후 변형인 것으로 확인되었고, 항-설프-티로신 항체를 이용한 웨스턴 블롯팅에 의해 황산화인 것으로 확인되었다. 추가로, 37°C에서 1시간 동안 10273 gL2-Q1RgH1-D19N과 전복 설파타제를 인큐베이션하는 것은 온전한 질량 분광측정에 의해 판단되었을 때 +80 Da 변형의 비율을 약 17% 감소시켰다.

표 7

샘플 기술어		경쇄(Da)			중쇄(Da)			% + 80 Da
		Exp	Obs	Δ	Exp	Obs	Δ	
hlgG4P	10273gL2gH1	23707.2	23709.0	1.8	51260.2	51343.6	83.4	95%
	10273gL2-Q1RgH1-D19N	23735.2	23737.0	1.8	51259.2	51342.2	83.0	80%
	10273gL2-Q1RgH4-D19N gH13	23735.2	23734.8	-0.4	51231.2	51316.0	84.8	100%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y4F	23735.3	23737.8	2.5	51243.2	51327.8	84.6	85%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y6F	23735.3	23737.8	2.5	51243.2	51327.8	84.6	75%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y9F	23735.3	23737.8	2.5	51243.2	51247.8	4.6	0%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y12F	23735.3	23737.8	2.5	51243.2	51327.8	84.6	75%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y15F	23735.3	23737.8	2.5	51243.2	51328.0	84.8	85%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y16F	23735.3	23737.8	2.5	51243.2	51327.6	84.4	75%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14V	23735.3	23737.8	2.5	51257.2	51341.8	84.6	75%
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14S	23735.3	23737.8	2.5	51245.2	51329.4	84.2	65%
hlgG1	10273gL2gH1	23707.2	23706.2	-1.0	51417.4	51497.2	79.8	70%

Exp. = 예상 값; Obs = 관찰 값; Δ = 델타

[0633]

[0634] 열 안정성(T_m) 측정

[0635] 써모플루오르(Thermofluor) 어세이를 이용하여 용점(T_m) 또는 언폴딩 중간점의 온도를 측정하였다.

[0636] 써모플루오르 어세이를 위해, 온도가 증가함에 따라 노출되게 되는 소수성 영역에 결합하는 형광 염료 SYPRO® 오렌지를 사용하여 단백질 언폴딩 과정을 모니터링하였다. 반응 혼합물은 시험 완충제로 5000배 농축물로부터 희석한 5 μl의 30x SYPRO® 오렌지 단백질 겔 염료(Thermofisher science, S6651)를 함유하였다. PBS(pH 7.4) 중의 0.2 mg/ml 10273 Ab 샘플 45 μl를 염료에 첨가하고 혼합하였다. 10 μl의 이 용액을 384 PCR 광학 웰 플레이트에 4중으로 분배하고 퀀트스튜디오(QuantStudio) 7 실시간 PCR 시스템(Thermofisher™)에서 런닝시켰다. PCR 시스템 가열 장치를 20°C로 설정하고 1.1°C/분의 속도로 99°C까지 증가시켰다. 전하 커플링 장치는 웰의 형광 변화를 모니터링하였다. 형광 강도 증가를 작도하고, 기울기(들)의 변곡점을 사용하여 결보기 중간점 온도(T_m)를 생성하였다.

[0637] 모든 항체들에 대해 2개의 언폴딩 전이가 관찰되었다. 첫 번째는 CH2 도메인에 기인할 수 있고 두 번째는 Fab 언폴딩 도메인 및 CH3 도메인의 평균 T_m에 기인할 수 있다.

[0638] 10273 IgG4P 항체들 사이에 열 안정성의 차이는 없었다(표 8). 예상된 바와 같이 상응하는 IgG4P 포맷에 비해 항체 10273 gL2gH1의 IgG1 포맷에 대해 열 안정성의 증가가 관찰되었다(Heads et al "Relative stabilities of IgG1 and IgG4 Fab domains: Influence of the light-heavy interchain disulfide bond architecture". Protein Sci 2012; 21:1315-22).

표 8

기술어		Tm(°C)			
		Fab 도메인	SD	CH2 도메인	SD
hlgG4P	10273gL2gH1	75.1	0.1	66.3	0.2
	10273gL2-Q1RgH1-D19N	75.2	0.1	66.4	0.1
	10273gL2-Q1RgH4-D19N	75.1	0.2	66.5	0.2
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y4F	75.7	0.1	66.6	0.2
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y6F	75.8	0.2	66.4	0.2
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y9F	75.6	0.1	66.6	0.1
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y12F	75.5	0.1	66.7	0.2
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y15F	75.5	0.1	66.5	0.2
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-Y16F	75.4	0.2	66.4	0.2
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14V	75.5	0.3	66.7	0.1
10273 gL2-Q1RgH1-D19N-T14S	75.3	0.2	66.3	0.3	
hlgG1	10273gL2gH1	80.2	0.1	69.9	0.1

[0639]

[0640]

3개의 인간화된 IgG4P 항체, 즉 항체 10273 gL2H1, gL2Q1R-gH1D19N 및 gL2Q1R-gH4D19N, 및 IgG1 포맷의 항체인 항체 10273 gL2gH1에 대해 추가 생물물리학적 특징규명을 수행하였다.

[0641]

실험적 등전점(pI) 측정

[0642]

iCE3™ 전체 모세관 영상화된 모세관 등전 집속(cIEF) 시스템(ProteinSimple)을 이용하여 pI를 실험적으로 측정하였다. 하기 성분들을 혼합하여 10273 Ab 샘플을 제조하였다: 30 µl 샘플(HPLC 등급 물 중의 1 mg/ml 스톱으로부터), 35 µl의 1% 메틸셀룰로스 용액(ProteinSimple, 101876), 4 µl의 pH 3 내지 10 약제(ProteinSimple, 042-848), 0.5 µl의 4.65 합성 pI 마커 및 0.5 µl의 9.77 합성 pI 마커(ProteinSimple, 102223 및 102219), 및 12.5 µl의 8 M 우레아 용액(Sigma Aldrich®). HPLC 등급 물을 사용하여 최종 부피를 100 µl로 만들었다. 1.5 kV에서 1분 동안 샘플에 초점을 맞춘 다음 3 kV에서 5분 동안 초점을 맞추고, 프로테인 심플(Protein Simple) 소프트웨어를 사용하여 모세관의 280 nm 영상을 촬영하였다. iCE3 소프트웨어를 사용하여 생성된 전기영동도를 분석하였고 pI 값을 할당하였다(pI 마커들 사이의 선형 관계).

[0643]

경쇄 Q1R 및 중쇄 D19N의 돌연변이의 결과로서 더 높은 pI가 관찰되었다. 이소타입의 차이, 즉 IgG4P 대신에 IgG1도 실험적 pI를 증가시켰다. 첫 번째 이온 교환 단계(AEX)에서 숙주 세포 단백질의 제거를 위해 돌연변이 및 이소타입의 변화 둘 다를 제조 동안에 활용할 수 있었다. 증가된 pI는 보다 더 일반적인 완충제(약 pH 5 내지 6)에서의 제제화도 허용한다.

표 9

기술어		pI
IgG4P	10273 gL2gH1	6.2
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N	6.6
	10273 gL2-Q1RgH4-D19N	6.6
IgG1	10273 gL2gH1	7.3

[0644]

[0645]

소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)

[0646]

소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)는 소수성이 증가하는 순서로 분자를 분리한다. 분자는 고농도의 극성 염의 존재 하에서 소수성 고정상에 결합하고 염의 농도가 감소함에 따라 이동상 내로 탈착된다. 더 긴 체류 시간

은 더 큰 겔보기 소수성에 해당한다.

[0647] 2 mg/ml의 10273 Ab 샘플을 1.6 M 황산암모늄 및 PBS(pH 7.4)로 1:2 희석하였다. 10 µg(10 µl)의 샘플을, 형광 검출기를 갖춘 아질런트(Agilent) 1200 이원 HPLC에 직렬로 연결된 디오넥스(Dionex) ProPac™ HIC-10 컬럼 (100 mm x 4.6 mm)에 주입하였다. 고유 형광(여기 및 방출 파장, 각각 280 nm 및 340 nm)으로 분리를 모니터링 하였다. 완충제 A(0.8 M 황산암모늄, 100 mM 포스페이트, pH 7.4) 및 완충제 B(100 mM 포스페이트, pH 7.4)를 사용하는 하기 구배 용출을 이용하여 샘플을 분석하였다: (i) 0% B에서 2분 유지, (ii) 30분 이내에 0% 내지 100% B의 선형 구배(0.8 ml/분), (iii) 컬럼을 2분 동안 100% B로 세척하고 다음 샘플 주입 전에 10분 동안 0% B로 재평형화시켰다. 컬럼 온도를 20°C로 유지하였다. 체류 시간(분)은 표 10에 표시되어 있다.

표 10

기술어		주 피크 체류 시간(분)
IgG4P	10273 gL2gH1	16.3
	10273 gL2-Q1R gH1-D19N	17.4
	10273 gL2-Q1R gH4-D19N	19.8
IgG1	10273 gL2gH1	15.1

[0648]

[0649] 체류 시간, 즉 겔보기 소수성의 작은 차이만이 상이한 10273 항체들 사이에 관찰되었으며 모두 평균 측정치보다 더 큰 측정치를 나타내므로, 잠재적으로 응집하는 성향을 나타내는 것으로 간주되었다(Jain et al "Biophysical properties of the clinical-stage antibody landscape" Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Jan 31;114(5):944-949. doi: 10.1073/pnas.1616408114. Epub 2017 Jan 17). 따라서, 모든 분자들은 HIC 매트릭스에 결합하는 더 큰 성향을 보였다. HIC 매트릭스는 제조에서 이온 교환의 대안적 단계로서 사용된다.

[0650] 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 측정을 이용한 용해도 측정

[0651] 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 침전의 효과를 조사함으로써 콜로이드 안정성(용해도)의 이해를 도출할 수 있다. PEG의 농도(w/v)를 증가시키고 용액에 남아있는 단백질의 양을 측정함으로써 정량적으로 정의 가능한 방식으로 단백질 용해도를 감소시키기 위해 PEG를 사용하였다. 이 어세이는 통상적인 농축 방법을 이용하지 않으면서 고농도 용해도의 효과를 모방하는 역할을 한다.

[0652] PBS(pH 7.4); 50 mM 아세트산나트륨, 125 mM 염화나트륨 pH 5.0(통상의 저장 완충제); 및 50 mM 히스티딘, 250 mM 프롤린 pH 5.5(통상의 예비제제화 완충제)로 스톱 40% PEG 3350(Merck, 202444) 용액(w/v)을 제조하였다. 어시스트 플러스(assist plus) 액체 처리 로봇(Integra, 4505)으로 연속 적정을 수행하여, 40% 내지 15.4% 범위의 PEG 3350을 생성하였다. 비-평형 침전을 최소화하기 위해, 샘플 제조는 1:1 부피 비로 10273 Ab 샘플과 PEG 용액을 혼합하는 단계로 구성되었다. 액체 처리 로봇으로 35 µl의 PEG 3350 스톱 용액을 96웰 v 바닥 PCR 플레이트(A1 내지 H1)에 첨가하였다. 35 µl의 2 mg/ml 10273 Ab 용액을 PEG 스톱 용액에 첨가하여, 1 mg/ml 시험 농도를 생성하였다. 이 용액을 자동화된 느린 반복 피펫팅으로 혼합하고 37°C에서 0.5시간 동안 인큐베이션 하여, 임의의 비-평형 응집체를 재용해하였다. 그 다음, 샘플을 20°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 샘플 플레이트를 20°C에서 1시간 동안 4000 x g로 원심분리하였다. 50 µl의 상청액을 UV-Star®, 절반 면적, 96웰, µClear®, 마이크로플레이트(Greiner, 675801)에 분배하였다. FLUOstar® Omega 다중검출 마이크로플레이트 판독기(BMG LABTECH)를 이용하여 280 nm에서 UV 분광광도측정으로 단백질 농도를 측정하였다. 그래프패드 프리즘(Graphpad prism) 버전 7.04를 이용하여 결과 값을 작도하고, S자형 용량 반응(가변 기울기) 피팅의 중간점으로부터 PEG 중간점(PEG) 점수를 유도하였다.

[0653] 데이터는 표 11에 제시되어 있고, 이때 더 높은 PEG 중간점(%)은 고농도 안정성/용해도에 대한 더 큰 가능성에 해당한다.

[0654] pH 7.4에서, 10273 gL2gH1(IgG4P)은 가장 높은 PEG 중간점(가장 큰 예상 용해도)을 보이나, 아세트이트 pH 5에서 가장 낮은 용해도를 보인다. 이 성향은 PBS pH 7.4와 아세트이트 pH 5 사이에 예상 용해도의 차이가 없는 상응하는 IgG1 분자와 상이하였다. 10273 gL2-Q1RgH1-D19N 및 10273 gL2-Q1RgH4-D19N은 둘 다 PBS pH 7.4 및 히스티딘 pH 5.5 완충제에서 유사한 PEG 중간점을 보였으나, 아세트이트 pH 5에서 감소가 있었다.

표 11

기술어		PEG 중간점		
		pH 7.4 PBS	pH 5.0 아세트레이트	pH 5.5 히스티딘/프롤린
IgG4P	10273 gL2gH1	11.7	8.3	9.7
	10273 gL2-Q1RgH1-D19N	10.5	9.1	10.1
	10273 gL2-Q1RgH4-D19N	10.4	9.5	10.5
IgG1	10273 gL2gH1	10.7	10.4	수행되지 않음

[0655]

[0656]

공기-액체 계면에서 응집의 영향(응집 어세이)

[0657]

단백질은 소수성 표면이 소수성 환경(공기)에 제시되고 친수성 표면이 친수성 환경(물)에 제시되는 공기-액체 계면에 노출될 때 언폴딩되는 성향을 보인다. 단백질 용액의 교반은 응집을 유도할 수 있는 큰 공기-액체 계면을 달성한다. 이 어세이는 분자가 제조(예를 들어, 한외여과) 동안 받을 응력을 모방하고 상이한 항체 분자들을 구별하기 위해 엄격한 조건을 제공하는 역할을 한다.

[0658]

Eppendorf Thermomixer Comfort™를 이용하여 볼텍싱함으로써 PBS pH 7.4, 또는 50 mM 아세트산나트륨 및 125 mM 염화나트륨 pH 5 중의 샘플에 응력을 가하였다. 볼텍싱 전에, 적절한 흡광 계수(1.46 Abs 280 nm, 1 mg/ml, 1 cm 경로 길이)를 사용하여 농도를 1 mg/ml로 조절하고 Varian Cary 50-Bio 분광광도계®를 이용하여 280 nm, 340 nm 및 595 nm에서 흡광도를 측정함으로써 시간 제로 관독을 확립하였다. 각각의 샘플을, 1.5 ml 원뿔형 Eppendorf®-스타일 캡을 가진 튜브(3x 250 µl)에 서브분취하고 4시간 동안 25°C에서 1400 rpm으로 볼텍싱하였다. Varian Cary® 50-Bio 분광광도계를 이용하여 595 nm에서 샘플을 측정함으로써 응집(탁도)을 모니터링하였다.

[0659]

2개의 완충제에서 4시간에서 다양한 항체들에 대한 응집 성향은 표 12 및 도 11에 표시되어 있다.

표 12

기술어		PBS pH 7.4		Ac/NaCl pH 5	
		평균 흡광도 595 nm/4 시간	SD	평균 흡광도 595 nm/4 시간	SD
IgG4P	10273 gL2gH1	0.14	0.02	0.49	0.02
	10273 gL2-Q1gH1-D19N	0.35	0.03	0.60	0.04
	10273 gL2-Q1RgH4-D19N	0.44	0.04	1.11	0.10
IgG1	10273 gL2gH1	0.02	0.00	0.01	0.00

[0660]

[0661]

IgG1 10273gL2gH1은 두 완충제들에서 가장 큰 응집 안정성을 보였고 일반적으로 모든 10273 항체들은 PBS pH 7.4에서 더 큰 응집 안정성을 보였다.

[0662]

원편광이색성(CD)에 의한 구아니딘 염산염 언폴딩을 이용한 화학적 변성(언폴딩)

[0663]

견고성 시험으로서 화학적 변성제(구아니딘 염산염)를 사용하여 항체를 언폴딩시켰다.

[0664]

DragonFly®(TTP labtech, 영국 캠브리지 소재)를 사용하여 96웰 플레이트에서 48개의 웰에 걸쳐 구아니딘 HCl을 0 M부터 4 M까지 적정하였고, 80 µl 총 부피로 7.5 µM(최종)의 샘플을 첨가한 후, 실온에서 하룻밤 동안 평형화시켰다. 자동화된 원편광이색성(Chiroscan™: ACD, Applied Photophysics, 영국 레더헤드 소재)에 의한 분석을 위해 70 µl를 깊은 웰 플레이트로 옮겼다. 1초/시점, 1 nm 밴드폭 및 0.2 mm 경로길이의 유동 셀 큐벳과

함께 0.5 nm 단계 크기를 이용하여 Far UV 영역 260 내지 190 nm에서 원편광이색성 측정치를 획득하였다. 210 nm에서의 CD 신호를 Origin 9b의 S자형 이중 용량 반응 곡선에 피팅하였다.

[0665] 시험된 10273 항체는 2개의 명백한 전이와 함께, 화학적 변성 중간점(Cm)(표 13)에 따라 유사한 변성 프로파일을 갖는 것으로 보이므로, 화학적 변성제에 대한 유사한 견고성을 입증하였다.

표 13

기술어	Cm1	Cm2
10273 gL2gH1	1.38	2.69
10273 gL2-Q1R gH1-D19N	1.36	2.7
10273 gL2-Q1R) gH4-D19N	1.48	2.76

[0666]

[0667] *AC-SINS(친화성 포획 자체 상호작용 나노입자 분광법)를 이용한 자체 상호작용의 평가*

[0668] 자체 상호작용 성향을 평가하여 응집 안정성에 대한 정보를 제공하기 위해 10273 항체 세트를 AC-SINS 어세이(Liu Y. MAbs. 2014 Mar-Apr;6(2):483-92)에서 시험하였다.

[0669] 염소 항-인간-Fc γ 특이적 포획 항체(Jackson ImmunoResearch)를 20 mM 아세트산나트륨(pH 4.3)으로 완충제 교환하고 0.4 mg/ml까지 희석하고 50 μ l를 450 μ l의 시트레이트 안정화된 20 nm 금 나노입자(TedPella, USA)에 첨가하고 실온에서 하룻밤 동안 방치하였다. 접합된 나노입자를 55 μ l의 PEG-티올로 1시간 동안 차단하고, 21,000 x g에서 6분 동안 원심분리하고, 상청액을 제거하고 최종 부피 150 μ l까지 20 mM 아세트산나트륨(pH 4.3)에 재현탁하였다.

[0670] 10273 항체를 PBS(pH 7.4)(200 μ l)로 22 μ g/ml까지 희석하고 동등한 부피의 비특이적 전체 IgG(Jackson ImmunoResearch)에 첨가하고 잠시 불텍싱하고 72 μ l를 96웰 플레이트에 첨가하였다. 8 μ l의 나노입자를 각각의 웰에 첨가하였다(n = 4). 표 14에 상세히 기재된 바와 같이, 500 내지 600 nm에서 BMG 플레이트 판독기에서 흡광도를 판독하고 로렌지안(Lorenzian) 곡선(RShiny)에 피팅하고 PBS만을 샘플로부터 차감하여 $\Delta \lambda_{max}$ 를 제공하였다. $\Delta \lambda_{max}$ 가 클수록, 자체 상호작용 성향이 커진다. 시험된 10273 항체는 낮은 λ_{max} 및 $\Delta \lambda_{max}$ (PBS 배경으로부터)를 보여줌으로써, 낮은 자체 상호작용 성향을 암시한다.

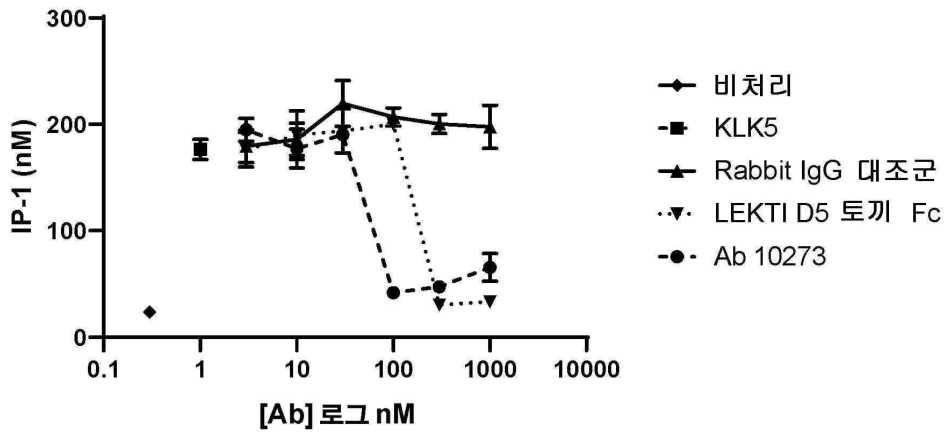
표 14

기술어	λ_{max}	$\Delta \lambda_{max}$
10273 gL2gH1	530.9	1.41
10273 gL2-Q1R gH1-D19N	531.15	1.66
10273 gL2-Q1R gH4-D19N	531.59	2.1

[0671]

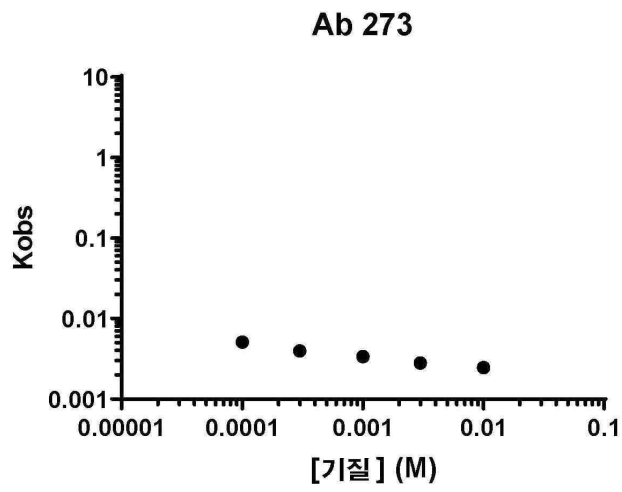
도면

도면1

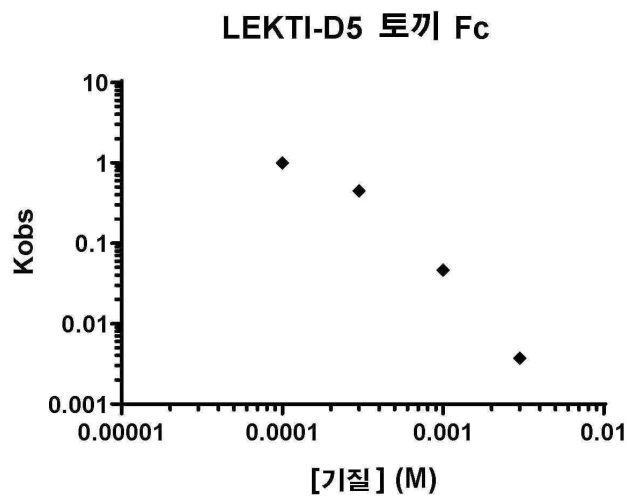


도면2

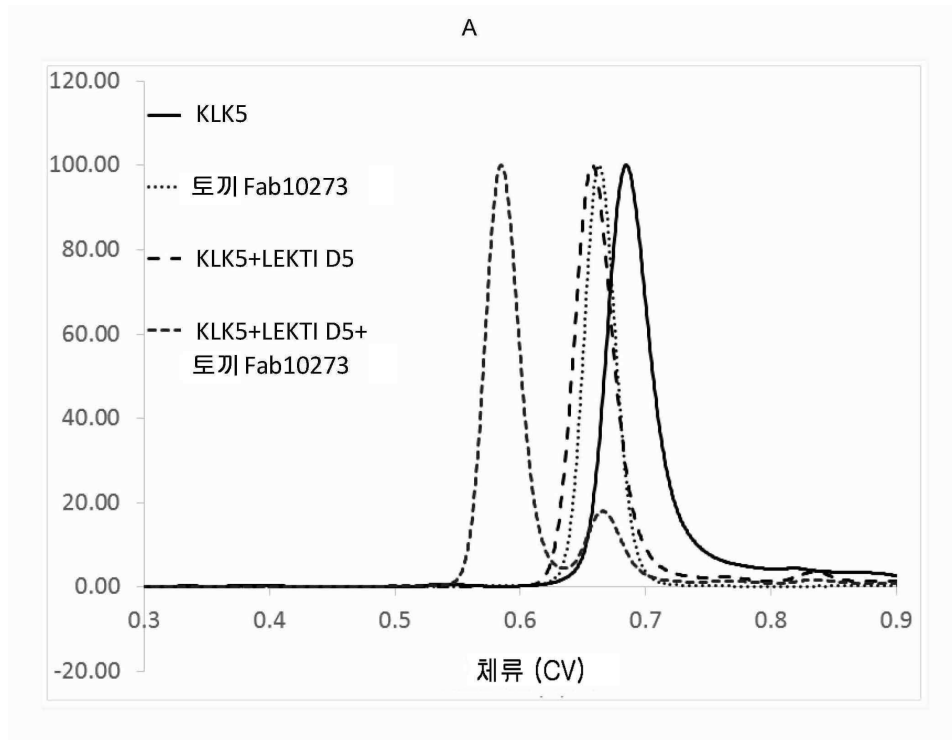
A



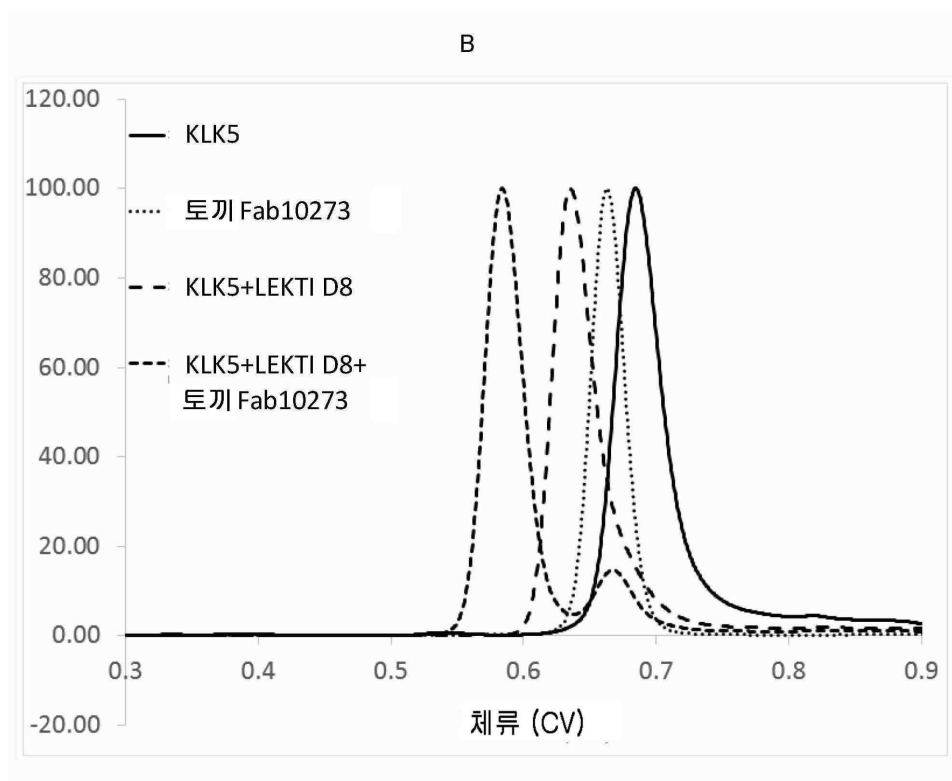
B



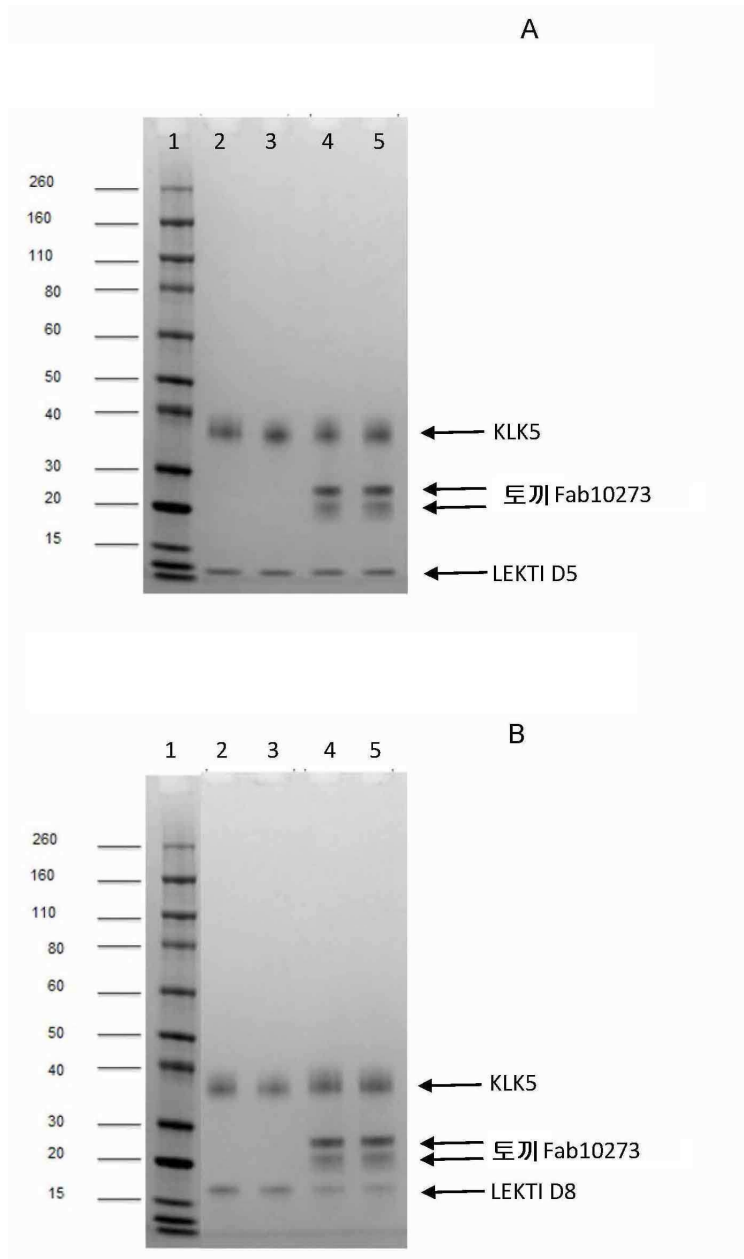
도면3a



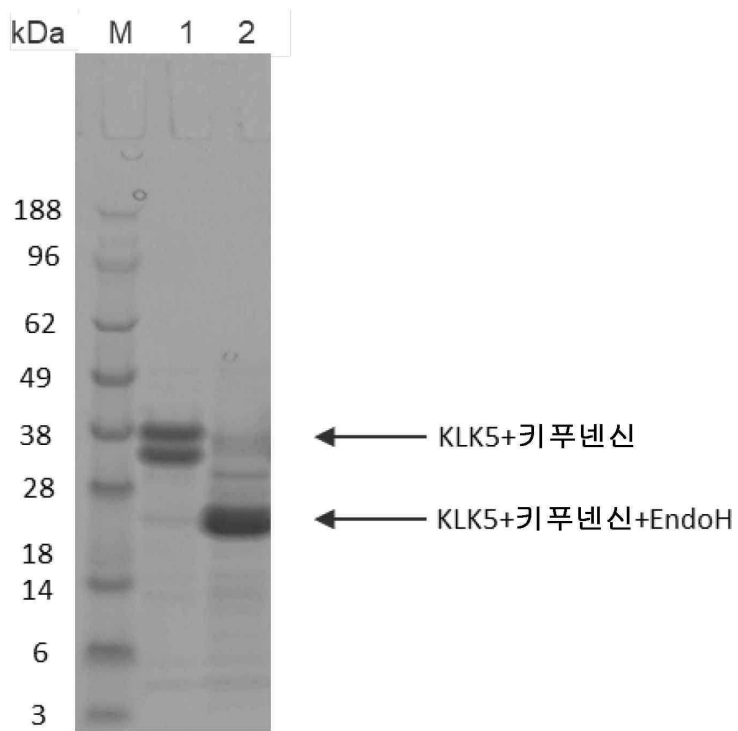
도면3b



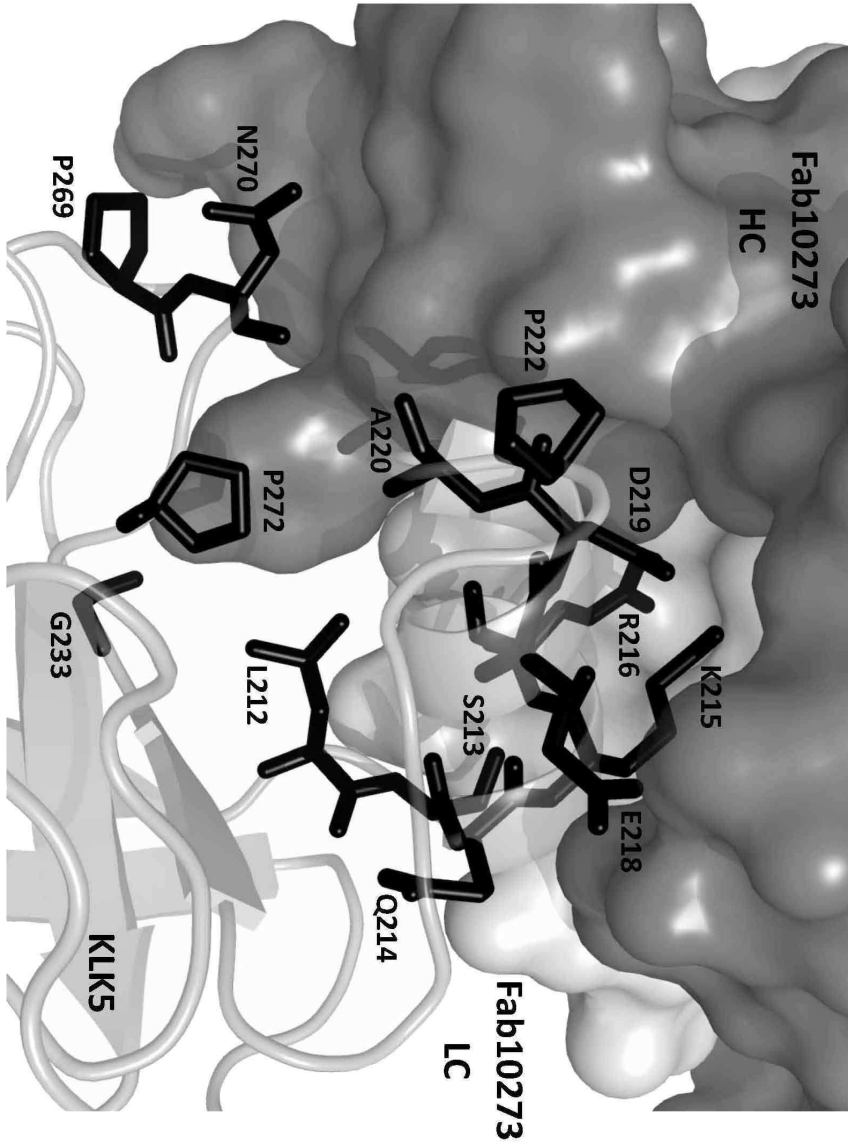
도면4



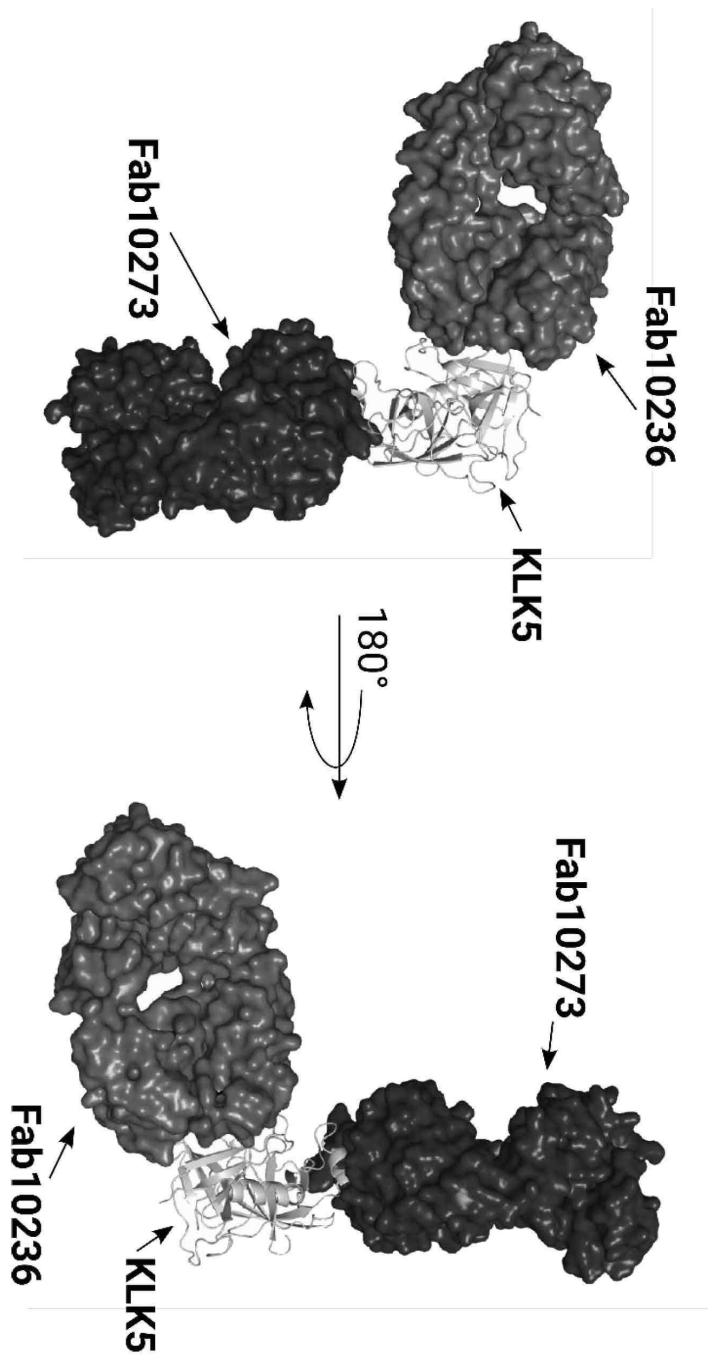
도면5



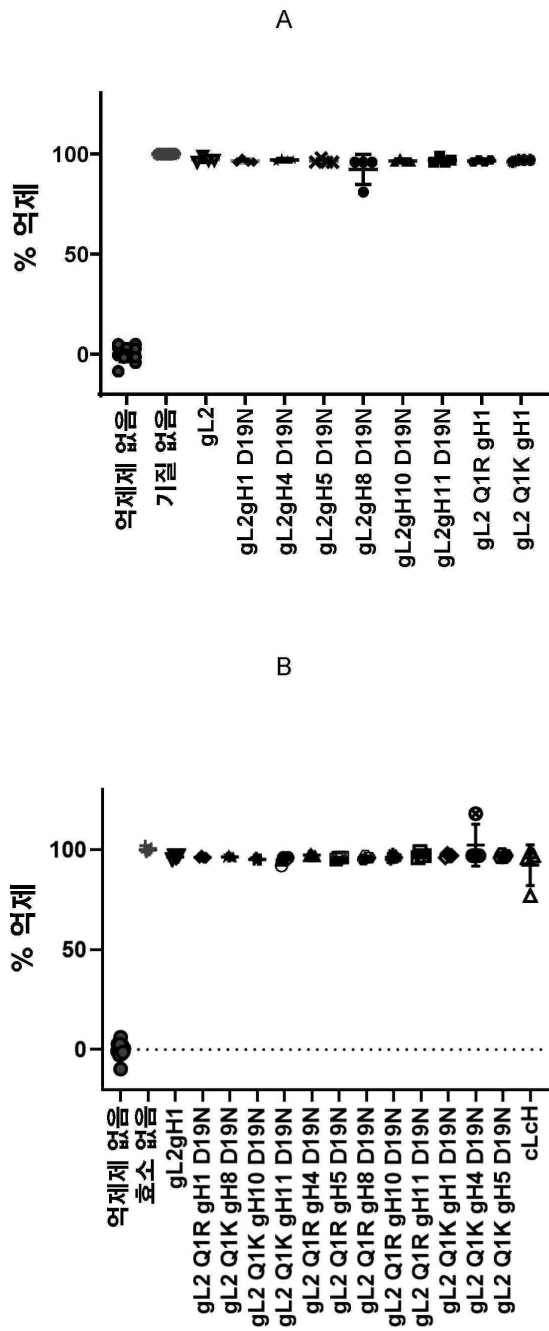
도면6



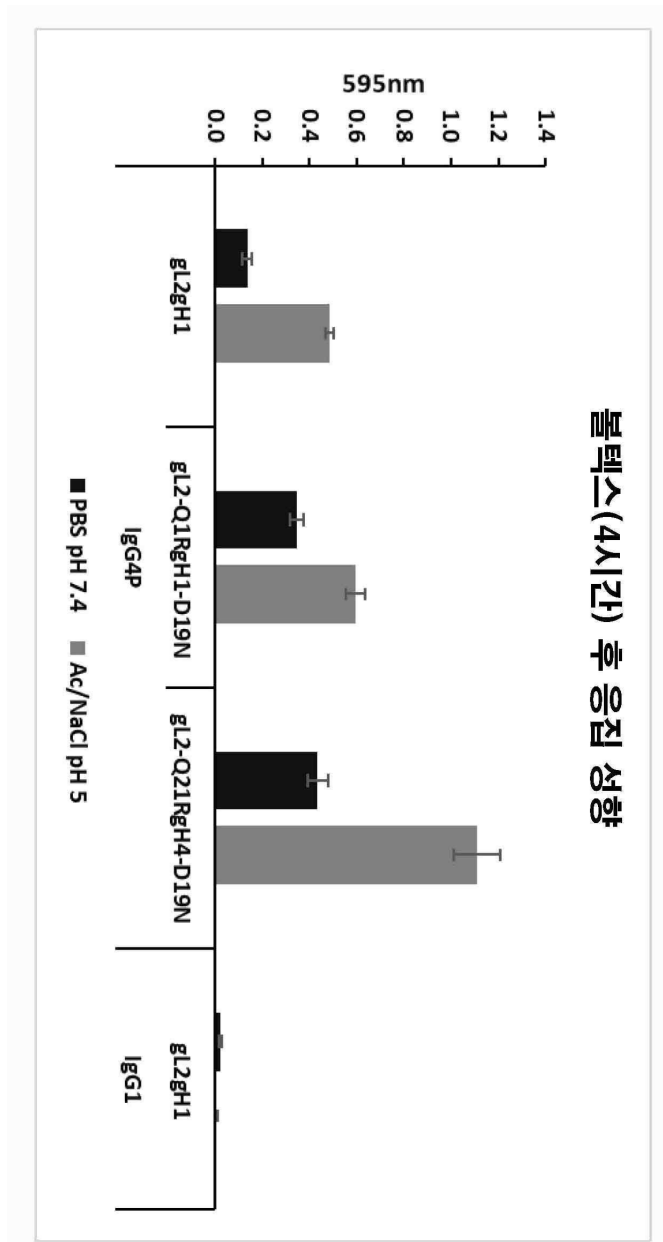
도면7



도면10



도면11



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> UCB Biopharma SRL

<120> ANTIBODIES AGAINST KLK5

<130> PF0197-WO

<150> GB2008022.2

<151> 2020-05-28

<150> GB2001447.8

<151> 2020-02-03

<160> 186

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1

<400> 1

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L2

<400> 2

Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L3

<400> 3

Leu Gly Gly Tyr Asp Asp Asp Val Asp Thr Tyr Thr

1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1

<400> 4

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2

<400> 5

Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 6

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3

<400> 6

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1 Q1R

<400> 7

Arg Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1 Q1K

<400> 8

Lys Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR-L1 Q1H
<400> 9
His Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 10
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR-H3 D19N
<400> 10
Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asn Pro
 20

<210> 11
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR-H3 D19E
<400> 11
Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Glu Pro
 20

<210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> CDR-H3 Y4F

<400> 12

Asp His Ile Phe Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y6F

<400> 13

Asp His Ile Tyr Arg Phe Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y9F

<400> 14

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Phe Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y12F

<400> 15

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 16

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y15F

<400> 16

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Phe Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y16F

<400> 17

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Phe

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 T14N

<400> 18

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Asn Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 T14V

<400> 19

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Val Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 T14S

<400> 20

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Ser Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Pro

20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y4F/D19N

<400> 21

Asp His Ile Phe Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y6F/D19N

<400> 22

Asp His Ile Tyr Arg Phe Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y9F/D19N

<400> 23

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Phe Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y12F/D19N

<400> 24

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Pro Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 25

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y15F/D19N

<400> 25

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Phe Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 Y16F/D19N

<400> 26

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Phe

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 T14N/D19N

<400> 27

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Asn Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 T14V/D19N

<400> 28

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Val Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 T14S/D19N

<400> 29

Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Ser Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asn Pro

20

<210> 30

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit VL

<400> 30

Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Met Ser Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp

85 90 95

Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

100 105 110

<210> 31

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit VL nucl.

<400> 31

```

gcagtcgtgc tgactcagac accatcaccc atgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcagttgcc agtccagtca gagtgtttat aataataacg acttagcctg gtatcagcag      120
aaaccagggc agcctcctaa gctcctgatc tacagggcat ccactctggc atctggggtc      180
ccgtcgcggt tcagcggcag tggatctggg acacagtcca ctctcaccaat cagcggcgtg      240
cagttgtgacg atgtctgccac ttactactgt ctaggcggtt atgatgatga tgttgatacg      300
tatactttcg gcggagggac cgaggtgggtg gtcaaa                                336
    
```

<210> 32

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit VH

<400> 32

```

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1           5           10           15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
           20           25           30
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
           35           40           45
Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
           50           55           60
Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Ala
65           70           75           80
Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp His
           85           90           95
Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr Gly Met
           100          105          110
Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115          120          125
    
```

<210> 33

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit VH nucl.

<400> 33

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgctg gtcacgctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatggaatga gctgggtccg ccaggetcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggaattatt agtagtagtg gtagcacata ctacgcgagc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgacca cggtaggatct gaaaatcgcc 240
 agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatcacat ttataggtac 300

 gatgactatg gtgattacc tacctactac ggcatggacc cctggggccc aggcaccctg 360
 gtcaccgtct cgagc 375

<210> 34

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 VL

<400> 34

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
 20 25 30

 Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp
 85 90 95

 Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 35

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 VL nucl.

<400> 35

```

gccattcaac tgactcagtc cccatcctcc ctgtccgcat ccgtggggga tagagtcacc      60
atcacctgtc agtcgagcca gtcagtgtac aacaacaacg acctggcctg gtatcagcag      120
aagccgggaa aggctcccaa gttgctgatc taccgggcct caacgctcgc gtcgggagtg      180
cctagccgct tttccggttc cggatctggc accgacttca ctctcaccaat ttcgagcctt      240

caaccggagg acttcgccac ttactactgc ctgggcggtt acgatgacga tgtggacacc      300
tacaccttcg gcggagggac caaagtggaa atcaag                                  336
    
```

<210> 36

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 Light Chain

<400> 36

```

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
           20           25           30

Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
           35           40           45
Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65           70           75           80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp
           85           90           95

Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100          105          110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
    
```

115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 37

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 Ligh Chain nucl.

<400> 37

gccattcaac tgactcagtc cccatcctcc ctgtccgcat ccgtggggga tagagtcacc 60
 atcacctgtc agtcgagcca gtcagtgtac aacaacaacg acctggcctg gtatcagcag 120
 aagccgggaa aggctcccaa gttgctgata taccgggcct caacgctcgc gtcgggagtg 180
 cctagccgct tticcgggtc cggatctggc accgacttca ctctcacat ttcgagcctt 240
 caaccggagg acttcgccac ttactactgc ctgggcggtt acgatgacga tgtggacacc 300
 tacaccttcg gcgaggaggac caaagtggaa atcaagcgta cgggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccctccga cgagcagctg aagtccggca ccgcctccgt cgtgtgcctg 420
 ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgcctgcag 480
 tccggcaact cccaggaate cgtaaccgag caggactcca aggacagcac ctactcctg 540
 tcctccacc tgacctgtc caagccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa 600
 gtgaccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgc 657

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 VL Q1R

<400> 38

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

 20 25 30
 Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

 35 40 45
 Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp

 85 90 95
 Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105 110

<210> 39

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 VL Q1R nucl.

<400> 39

gccattcaac tgactcagtc cccatcctcc ctgtccgcat ccgtggggga tagagtcacc 60

atcacctgtc ggtcagacca gtcagtgtac aacaacaacg acctggcctg gtatcagcag 120

aagccgggaa aggtcctcaa gttgctgacg taccgggect caacgctcgc gtcgggagtg 180

ctagccgct tttccgggtc cggatctggc accgacttca ctctacccat ttcgagcctt 240

caaccggagg acttcgccac ttactactgc ctgggcggtt acgatgacga tgtggacacc 300

tacaccttcg gcggaggac caaagtggaa atcaag 336

<210> 40

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 Light Chain Q1R

<400> 40

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

 20 25 30
 Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

 35 40 45
 Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80
 Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp

 85 90 95
 Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 41

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 Light Chain Q1R nucl.

<400> 41

gccattcaac tgactcagtc cccatcctcc ctgtccgcat ccgtggggga tagagtcacc 60

atcacctgtc ggtcgagcca gtcagtgtac aacaacaacg acctggcctg gtatcagcag 120

aagccgggaa aggtcccaa gttgtgatc taccggcct caacgctcgc gtcgggagtg 180

cctagccgct tttccggttc cggatctggc accgaattca ctctcacat ttcgagcctt 240

caaccggagg acttcgccac ttactactgc ctgggcggtt acgatgacga tgtggacacc 300

tacaccttcg gcggaggac caaagtggaa atcaagcgta cggtggccgc tcctccgtg 360

ttcatcttc caccctccga cgagcagctg aagtccggca ccgctccgt cgtgtgctg 420

ctgaacaact tciacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact ccaggaatc cgtcaccgag caggactcca aggacagcac ctactcctg 540

tcctccacc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgaccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgc 657

<210> 42

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 VLQ1K

<400> 42

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30

Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

ttcatcttcc caccctccga cgagcagctg aagtccggca ccgctccgt cgtgtgcctg 420
 ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgcctgcag 480
 tccggcaact ccaggaatc cgteaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
 tctccacc tgacctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
 gtgaccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagtct tcaaccgggg cgagtgc 657

<210> 46

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 VL Q1H

<400> 46

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
 20 25 30

Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp
 85 90 95

Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 47

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 VL Q1H nucl.

<400> 47

gccattcaac tgactcagtc cccatcctcc ctgtccgat ccgtggggga tagagtcacc 60

atcacctgtc actcgagcca gtcagtgtac aacaacaacg acctggcctg gtatcagcag 120
 aagccgggaa aggtcctccaa gttgctgac tacccggcct caacgctcgc gtcgggagtg 180
 cctagccgct tttccggttc cggatctggc accgacttca ctctcacat ttcgagcctt 240
 caaccggagg acttcgccac ttactactgc ctgggcggtt acgatgacga tgtggacacc 300
 tacaccttcg gcggaggac caaagtggaa atcaag 336

<210> 48

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 1027 gL2 Light Chain Q1H

<400> 48

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
 20 25 30

Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp
 85 90 95

Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 49

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gL2 Light Chain Q1H nucl.

<400> 49

gccattcaac tgactcagtc cccatcctcc ctgtccgcat ccgtggggga tagagtcacc 60
 atcacctgtc actcgagcca gtcagtgtac aacaacaacg acctggcctg gtatcagcag 120
 aagccgggaa aggctcccaa gttgtctgac taccgggcct caacgctcgc gtcgggagtg 180
 cctagccgct tticcgggtc cggatctggc accgacttca ctctcacat ttcgagcctt 240

 caaccggagg acttcgccac ttactactgc ctgggcggtt acgatgacga tgtggacacc 300
 tacaccttcg gcggagggac caaagtggaa atcaagcgta cgggtggccgc tccctccgtg 360
 ttcatcttcc caccctccga cgagcagctg aagtccggca ccgcctccgt cgtgtgcctg 420
 ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
 tccggcaact cccaggaatc cgtcaccgag caggactcca aggacagcac ctactcctg 540
 tcctccacc tgacctgtc caagccgac tacgagaagc acaaggtgta cgctgcgaa 600
 gtgaccacc agggcctgtc cagecccggtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgc 657

<210> 50

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH

<400> 50

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125
 <210> 51
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 10273 gH1 VH nucl.
 <400> 51
 gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgggaag cctcaggttg 60
 tcctgcgcgg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120
 cctggcaaag gccttgagtg gattgggac atctctctc cgggtccac ctactacgc 180
 tcttgggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240
 cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300

 taccgctatg acgactacgg cgattaccg acttactacg gaatggacc ctgggggtcaa 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 52
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain

<400> 52

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

 100 105 110

Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

 195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy chain nucl.

<400> 53

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcggaa cctcaggttg 60

tcttgcgagg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gccttgagtg gattgggatc atctctcct cgggtccac ctactacgcc 180

tcttgggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240

cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300

taccgctatg acgactacgg cgattaccgg acttactacg gaatggacc ctaggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaaggcc cctccgtgtt cctctggcc 420

ccttctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgctctgg gctgcctgg caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtcttggaa cctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540

ttccctgccg tgcctgcagtc ctccggcctg tactcctgt cctccgtcgt gaccgtgcc 600

tcctccagc tgggcaccaa gacctacacc tgaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcct gccccctg cctgcccct 720

gaatttctgg gcggacctc cgtgttctg ttcccccaa agccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agateccgag 840

gtccagtcca attggtacct ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960

tggtgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020

gaaaagacca tctccaagc caagggccag ccccgagc cccaggtgta caccctgcc 1080

cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggttc 1140

taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag 1200

accaccccc ctgtgctgga cagcagcgc tccttctcc tgtactctc gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320

cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 54

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH D19N

<400> 54

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 55

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH D19N nucl.

<400> 55

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcggaaag cctcaggttg 60
 tctctgcgcg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120
 cctggcaaag gccttgagtg gattgggatc atctctcct cgggtccac ctactacgcc 180

 tcttgggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240
 cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgccg cgatcacatc 300
 taccgctatg acgactacgg cgattaccg acttactacg gaatgaacc ctggggtcaa 360
 ggaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 56

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain D19N

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain D19N nucl.

<400> 57

```

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgggaag cctcaggttg      60
tcctgcgcgg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc      120
cctggcaaag gccttgagtg gattgggatc atctctctct ccgggtccac ctactacgcc      180
tcttgggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg      240
cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc      300
taccgctatg acgactacgg cgattaccgg acttactacg gaatgaaccc ctgggggtcaa      360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttctt acaaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc      420
ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgctctgg gctgcctggt caaggactac      480
ttccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac tetggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc      540
ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgccc      600
tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc      660
aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctct gccccctctg ccctgcccct      720
gaatttcttg gcggaccttc cgtgttctctg ttcccccaa agcccaagga caccctgatg      780

atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag      840
gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga      900
gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac      960
tggtgtaacg gcaaagagta caagtgcaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc     1020
gaaaagacca tctccaaggc caagggccag cccgcgagc cccaggtgta caccctgccc     1080
cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggttc     1140
taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag     1200

accaccccc ctgtgctgga cagegacggc tcctttctcc tgtactctcg gctgaccgtg     1260
gacaagtccc ggtggcagga aggcaactc ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg     1320
cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag                       1365

```

<210> 58

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH D19E

<400> 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Glu Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 59

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH D19E nucl.

<400> 59

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcggaa cctcaggttg 60

tcttgcggg tgtcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gccttgagtg gattgggatc atctctcct ccgggtccac ctactacgcc 180

tcttggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240

cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300

taccgctatg acgactacgg cgattaccgg acttactacg gaatggagcc ctgggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 60

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain D19E

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

 100 105 110

Tyr Gly Met Glu Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450 455

<210> 61

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain D19E nucl.

<400> 61

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgggaag cctcaggttg 60

tcctgcgcgg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gccttgagtg gattgggac atctcctcct ccgggtccac ctactacgcc 180

tcttgggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240

cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300

taccgctatg acgactacgg cgattaccg acttactacg gaatggagcc ctgggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaagggcc cctcctgtt ccctctggcc 420

ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgctctgg gctgcctggt caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac tetggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540

ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctcctcgt gaccgtgccc 600

tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggccttcct gccccctg cctgcccct 720

gaatttctgg gcggacctc cgtgttctg ttcccccaa agcccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

gtccagtta attggtactg ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960

tggtgaaag gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020

gaaaagacca tctccaagc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080

cctagccagg aagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggttc 1140

taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200

accaccccc ctgtgtgga cagcagcggc tccttcttc tgtactctcg gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320

cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 62

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 VH

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys			
	50	55	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu			

65	70	75	80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
	85	90	95
Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr			
	100	105	110
Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125

<210> 63

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 VH nucl.

<400> 63

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt	60
tcttgtgccg cctccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca	120
ccaggaagg gtctggagtg gatcggaatt atctcctct cgggctcaac ctactacgcg	180
tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc	240
caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc	300

taccgctatg atgactacgg ggactaccgg acctactacg gaatggaccc ttggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 64

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 Heavy Chain

<400> 64

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

	180		185		190														
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr				
	195						200					205							
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys				
	210						215					220							
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro				
225						230					235				240				
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys				
							245					250			255				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val				
							260						265		270				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp				
							275						280		285				
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe				
							290							295					300
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp				
305							310						315		320				
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu				
							325							330					335
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg				
							340							345					350
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys				
							355							360					365
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp				
							370							375					380
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys				
385							390							395					400
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser				
							405							410					415
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser				
							420							425					430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450 455

<210> 65

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 Heavy Chain nucl.

<400> 65

```

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt      60
tcttgtgccg cctccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca      120
ccaggaaagg gtctggagtg gatcgggaat atctcctcct cgggctcaac ctactacgag      180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc      240
caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc      300
taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatggacc ttggggacag      360
ggcaccactg tgaactgtct gagcgttctt acaaagggcc cctccgtgtt cctcttgccc      420
ccttctccc ggiccacctc cgagctacc gccgtctgg gctgcctggt caaggactac      480
ttccccgagc ccgtgacagt gtctggaac tctggcgccc tgacctcgg cgtgcacacc      540
ttcctgccc tgetgcagtc ctccggcctg tactcctgt cctccgtcgt gaccgtgccc      600

tcctccagcc tggcaccaa gacctacacc tgtaactgg accacaagcc ctccaacacc      660
aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctt gccccctg cctgcccct      720
gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctt tcccccaa agccaagga caccctgatg      780
atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag      840
gtccagttea attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga      900
gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggac      960
tggtgaacg gcaaagagta caagtcaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc     1020

gaaaagacca tcccaagc caaggccag cccgcgagc cccagggtga caccctgccc     1080
cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caaggcttc     1140
taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag     1200
accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tccttctcc tgtactctcg gctgaccgtg     1260
gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctcctgct ccgtgatgca cgaggcctg     1320

```

cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 66

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 VH D19N

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 67

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 VH D19N nucl.

<400> 67

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgaag cctcaggttg 60

tctctgcgg cttcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtctgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gccttgagtg gattgggatc atctctct cgggtccac ctactacgcc 180

tcttgggcca agggacgggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240
 cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg acgactacgg cgattaccgg acttactacg gaatgaaccc ctgggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 68

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 Heavy Chain D19N

<400> 68

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450 455

<210> 69

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH4 Heavy Chain D19N nucl.

<400> 69

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgaag cctcaggttg 60

tcctgcgagg cttcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgcctgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gccttgagtg gattgggac atctcctcct ccgggtccac ctactacgcc 180

tcttgggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240

cagatgaaca gectgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgccc cgatcacatc 300

taccgctatg acgactacgg cgattaccgg acttactacg gaatgaacc ctgggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaagggcc cctccgtgtt cctctggcc 420

ccttgcctcc ggiccacctc cgagictacc gccgctctgg gctgctggt caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac tctggcgccc tgacctcgg cgtgcacacc 540

ttccctgccc tgetgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgccc 600

tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctt gccccctg cctgcccct 720

gaatttctgg ggggacctc cgtgttctg ttcccccaa ageccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

gtccagtta attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggac 960

tggtgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020

gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgagc cccaggtgta caccctgcc 1080

cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggttc 1140

taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgttcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 70

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 VH

<400> 70

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 71

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 VH nucl.

<400> 71

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaagg gtctggagtg ggtcggaatt atctcctct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccgggt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgccg cgatcacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggactaccgc acctactacg gaatggacce ttggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 72

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 Heavy Chain

<400> 72

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 73

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 Heavy Chain nucl.

<400> 73

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg ggtaggaatt atctctctct cgggctcaac ctactacgag 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgctgcgggc taggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatggacc tggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gacgcttct acaaaggcc cctccgtgtt cccttggcc 420

cccttctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgctctgg gctgcttgg caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtcttggaaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540

ttccctgccg tgetgcagtc ctccggcctg tactcctgt cctccgtcgt gaccgtgcc 600

tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctt gccccctg cctgcccct 720

gaatttctgg gcggacctc cgtgttctg ttcccccaa agccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

gtccagtcca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960

tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020

gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caaggccttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agccccagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct cegtatgca cgaggcctg 1320

cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 74

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 VH D19N

<400> 74

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 75

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 VH D19N nucl.

<400> 75

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgggaag cctcaggttg 60
 tcctgcgcgg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120
 cctggcaaag gccttgagtg ggtegggatc atctctctct ccgggtccac ctactacgcc 180

 tcttgggcca agggacggtt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240
 cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg acgactacgg cgattaccg acttactacg gaatgaacc ctgggggtcaa 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 76

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 Heavy Chain D19N

<400> 76

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

130 135 140
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 77

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH5 Heavy Chain D19N nucl.

<400> 77

gaagtgcagc tegtccaatc cggagggtgga ctggtgcagc caggcgggaag cctcaggttg 60
 tcctgcgcgg tgtcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120
 cctggcaaag gccttgagtg ggctcgggatc atctcctcct cgggtccac ctactacgcc 180
 tcttgggcca agggacgggt caccatttcg aaggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240
 cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg acgactacgg cgattaccgg acttactacg gaatgaaccc ctgggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaagggcc cctccgtgtt cctctggcc 420
 ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgtctctgg gctgctgtgt caaggactac 480
 ttccccgagc ccgtgacagt gtcttggaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgeacacc 540
 ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgccc 600
 tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660
 aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggccttcctt gccccctt cctgcccct 720
 gaatttcttg gcggacctc cgtgttcttgc tccccccaa agcccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840
 gtccagtcca attggtacct ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200

accaccccc ctgtgctgga cagegacggc tccttcttcc tgtactctcg getgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 78

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH8 VH

<400> 78

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 79

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH8 VH nucl.

<400> 79

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtggcgga ctggtgcagc cggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgcctgggtt ctccctgagc tcctacggga tgcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaatt atctcctct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc cgggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgccg cgatcacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatggacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 80

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH8 Heavy Chain

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

355	360	365														
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
370	375	380														
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
385	390	395	400													
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
405	410	415														
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
420	425	430														
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
435	440	445														
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys										
450	455															
<210> 81																
<211> 1365																
<212> DNA																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> 10273 gH8 Heavy Chain nucl.																
<400> 81																
gaagtgcagc	tcgtcgaatc	cggtggcgga	ctggtgcagc	ccggaggatc	cctgaggctt	60										
tcttgtgccg	tgtccgggtt	ctccctgagc	tcttacggga	tgtcgtgggt	cagacaagca	120										
ccaggaaagg	gtctggagtg	gatcggaaat	atctcctcct	cgggctcaac	ctactacgcg	180										
tcatgggcca	agggccgggtt	caccattagc	cgggacagct	ccaagaacac	tgtgtacctc	240										
caaatgaact	cgctgcgggc	tgaggacacc	gccgtgtact	actgcgcccg	cgatcacatc	300										
taccgetatg	atgactacgg	ggactacccg	acctactacg	gaatggacce	ttggggacag	360										
ggcaccactg	tgactgtctc	gagcgttctt	acaaagggcc	cctccgtggt	ccctctggcc	420										
ccttgtctcc	ggccacctc	cgagtctacc	gccgtctctg	gctgcctggt	caaggactac	480										
ttccccgagc	ccgtgacagt	gtcctggaac	tctggcgccc	tgacctccgg	cgtgcacacc	540										
ttccctgccg	tgctgcagtc	ctccggcctg	tactccctgt	cctccgtcgt	gaccgtgccc	600										
tcctccagcc	tgggcaccaa	gacctacacc	tgtaacgtgg	accacaagcc	ctccaacacc	660										
aaggtggaca	agcgggtgga	atctaagtac	ggccctccct	gccccccctg	cctgcccct	720										

gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctcg ttcccccaaa agcccaagga caccctgatg 780
 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840
 gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900
 gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080

cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tcctttctcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 82

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH VH D19N

<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Val
Ser	Gly	Phe	Ser
Leu	Ser	Ser	Tyr
20	25	30	
Gly	Met	Ser	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Ile
35	40	45	
Gly	Ile	Ile	Ser
Ser	Ser	Ser	Gly
Ser	Thr	Tyr	Tyr
Ala	Ser	Trp	Ala
Lys			
50	55	60	
Gly	Arg	Phe	Thr
Ile	Ser	Arg	Asp
Ser	Ser	Lys	Asn
Thr	Val	Tyr	Leu
65	70	75	80
Gln	Met	Asn	Ser
Leu	Arg	Ala	Glu
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Asp	His	Ile
Tyr	Arg	Tyr	Asp
Asp	Tyr	Gly	Asp
Tyr	Pro	Thr	Tyr
100	105	110	
Tyr	Gly	Met	Asn
Pro	Trp	Gly	Gln
Gly	Thr	Thr	Val
Thr	Val	Ser	Ser

115 120 125

<210> 83

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH8 VH D19N nucl.

<400> 83

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgggaag cctcaggttg 60

tctctgcgcg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gccttgagtg gattgggatc atctcctct cgggtccac ctactacgcc 180

tcttgggcca agggacggtt caccatttcg cgggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240

cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgccg cgatcacatc 300

taccgctatg acgactacgg cgattaccg acttactacg gaatgaacc ctggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gage 384

<210> 84

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH8 Heavy Chain D19N

<400> 84

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 85

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH Heavy Chain D19N nucl.

<400> 85

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggaggtgga ctggtgcagc caggcgggaag cctcaggttg 60

tcctgcgcgg tgcagggtt cagcctgtcg tcatacggaa tgtcctgggt cagacaggcc 120

cctggcaaag gccttgagtg gattgggatc atctctcct ccgggtccac ctactacgcc 180

tcttgggcca agggacggtt caccatttcg cgggacagct cgaagaacac cgtgtatctg 240

cagatgaaca gcctgcgggc agaggacacc gctgtgtact actgtgcccg cgatcacatc 300

taccgctatg acgactacgg cgattaccg acttactacg gaatgaacce ctggggtcaa 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaagggcc cctcctgttt cctctgccc 420

ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgctctgg gctgcctggt caaggactac 480

ttcccagcgc ccgtgacagt gtcttggaac tctggcgcgc tgacctccgg cgtgcacacc 540

ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg tactcctgt cctcctcgt gaccgtgccc 600

tctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660
 aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggccttcctt gccccctctg cctgtcccct 720
 gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctctg ttcccccaaa agcccaagga caccctgatg 780
 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840
 gtccagtcca attggtacct ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900
 gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020

gaaaagacca tctccaagc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcagcggc tcctttctcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctcctgct cctgatgca cgaggcctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 86

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH10 VH nucl.

<400> 86

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450 455

<210> 89

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH10 Hevy Chain nucl.

<400> 89

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcttacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctctct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac ttgttacctc 240

caaatgaact cgetgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgccg cgatcacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatggacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc 420

ccttctccc ggiccacctc cgagictacc gccgtctgg gctgctggt caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtcctggaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540

ttccctgccg tgetgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgccc 600

tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacctgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggccctccct gccccccctg cctgcccct 720

gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctctg ttcccccaaa agcccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

gtccagtcca attggtacct ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggac 960

tggtgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020

gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080

cctagccagg aagatgatc caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggttc 1140

taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200

accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320

cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 90

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH10 VH D19N

<400> 90

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 91

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH10 VH D19N nucl.

<400> 91

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgcctggggt ctcctgagc tcctacggga tgcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaaatt atctctctct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatggcca agggccgggt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tttgtacctc 240
 caaatgaact cgtcgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatecacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggactaccgc acctactacg gaatgaacct ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 92

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH10 Heavy Chain D19N

<400> 92

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 93

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH10 Heavy Chain D19N nucl.

<400> 93

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc cggaggatc cctgaggctt 60

 tcttgtgccg tgiccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaatt atctcctct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggccca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac ttgttacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatgaacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttctt acaaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc 420
 ccttgtctcc ggtccacctc cgagtctacc gccgctctgg gctgcctggg caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac tetggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540
 ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcc 600
 tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660
 aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctc gccccctcct cctgcccct 720
 gaatttctgg gcggacctc cgtgttctcgt tccccccaa agcccaagga caccctgatg 780
 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtccagga agatcccag 840
 gtccagtta attggtactg ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caaggcctc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc ageccgagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320

cacaaccact acaccagaa gtcctgttcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 94

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH11 VH

<400> 94

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 95

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH11 VH nucl.

<400> 95

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctcct cgggctcaac ctactacgcg 180

 tcatgggcca agggccggtt caccattagc cgggacaact ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatggacc tggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 96

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH11 Heavy Chain

<400> 96

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 97

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH11 Heavy Chain nucl.

<400> 97

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaaatt atctcctcct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccggtt caccattagc cgggacaact ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccgg acctactacg gaatggacc ttggggacag 360

 ggcaccactg tgactgtctc gagcgcttct acaaagggcc cctcctgtt cectctgccc 420
 ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgctctgg gctgcctggt caaggactac 480
 ttccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540
 ttccctgccc tgetgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctcctcgt gaccgtgccc 600
 tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660
 aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctt gccccctg cctgcccct 720
 gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctg tccccccaa agcccaagga caccctgatg 780

 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840
 gtccagtta attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900
 gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag 1200

 accaccccc ctgtgtgga cagcgacggc tccttcttc tgtactctg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtccctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 98

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH11 VH D19N

<400> 98

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 99

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH11 VH D19N nucl.

<400> 99

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtggcggg ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctcct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccggtt caccattagc cgggacaact ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctaactacg gaatgaacc ttggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 100

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH 11 Heavy Chain D19N

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 101

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH11 Heavy Chain D19N nucl.

<400> 101

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgtccgggtt ctcctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg gatcgggaatt atctcctcct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccgggtt caccattagc cgggacaact ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgetgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatecacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccgc acctactacg gaatgaacc ttggggacag 360
 ggaccactg tgactgtctc gagcgttctt acaaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc 420
 ccttctccc ggtccacctc cgagtctacc gccgtctctg gctgcctggt caaggactac 480
 ttccccgagc ccgtgacagt gtcctggaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540
 ttccctgccg tgetgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcc 600
 tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctt gccccctg cctgcccct 720
 gaatttctgg gcggacctc cgtgttctctg tccccccaa ageccaagga caccctgatg 780
 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840
 gtccagtcca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900
 gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaaagagta caagtcaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaagc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgcc 1080

cctagccagg aagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caaggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgtgga cagegacgacg tccttcttcc tgtactctcg getgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggiggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 102

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y4F D19N

<400> 102

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Phe Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 103

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y4F D19N nucl.

<400> 103

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgiccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctctc cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 ttccgctatg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatgaacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 104

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y4F D19N

<400> 104

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Phe Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455
 <210> 105
 <211> 1365
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y4F D19N nucl.
 <400> 105

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

 ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaaatt atctcctcct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgtcgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgateacatc 300
 ttccgctatg atgactacgg ggactacccg acctactacg gaatgaacce ttggggacag 360
 ggcaccactg tgaactgtctc gagcgttctt acaaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc 420
 ccttgtctcc ggtccacctc cgagctacc gccgtcttgg gctgcctggt caaggactac 480
 ttccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540

 ttccctgccg tgcctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcc 600
 tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgaacctgg accacaagcc ctccaacacc 660
 aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggccctccct gccccccctg cctgcccct 720
 gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctt tccccccaa agcccaagga caccctgatg 780
 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840
 gtccagtcca attggtacct ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900
 gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggac 960

 tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaagc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgcc 1080
 cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgtgga cagcagcggc tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 106

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y6F D19N

<400> 106

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Phe Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 107

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y6F D19N nucl.

<400> 107

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaaatt atctctcct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgetgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatecacatc 300

taccgctttg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatgaacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 108

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y6F D19N

<400> 108

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Phe Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455
 <210> 109
 <211> 1365
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y6F D19N nucl.

<400> 109

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgcctgggtt ctccctgagc tctacggga tgcctgggt cagacaagca 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctctc cgggctcaac ctactacgag 180
 tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 taccgctttg atgactacgg ggactaccg acctactacg gaatgaacc ttggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaagggcc cctcctgtt ccctctggcc 420

 ccttctccc ggtccacctc cgagtctacc gccctctgg gctgctggt caaggactac 480
 ttccccgagc ccgtgacagt gtccctggaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540
 ttccctgccg tgcctgagtc ctccggcctg tactccctgt cctcctctgt gaccctgccc 600
 tctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaactgg accacaagcc ctccaacacc 660
 aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctctcct gccccctg cctgcccct 720
 gaatttctgg gcggacctc cgtgttctg ttcccccaa agcccaagga caccctgatg 780
 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

 gtccagtcca attggtactg ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900
 gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaaggc caaggccag ccccgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgtgga cagcagcgc tcttcttcc tgtactctc gctgaccgtg 1260

 gacaagtccc ggtggcagga aggcaactc ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 110

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y9F D19N

<400> 110

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Phe Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 111

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y9F D19N nucl.

<400> 111

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcttacggga tgtctgggt cagacaagca 120

ccaggaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctctct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300

taccgetatg atgacttcgg ggactaccgg acctactacg gaatgaacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 112

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y9F D19N

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

 20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45
Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

 50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95
Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Phe Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

 100 105 110
Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

 130 135 140
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 165 170 175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

 195 200 205
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 113

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y9F D19N nucl.

<400> 113

```

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggatggcggga ctggtgcagc cggaggatc cctgaggctt      60
tcttgtgccg tgcctgggtt ctccctgagc tcctacggga tgcctgggt cagacaagca      120
ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaaat atctctctct cgggctcaac ctactacgcg      180
tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc      240
caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc      300

taccgctatg atgacttcgg ggactaccg acctactacg gaatgaacc ttggggacag      360
ggcaccactg tgactgtctc gagcgttctt acaaaggcc cctcctgtt ccctctggcc      420
ccttgtccc ggtccacctc cgagtctacc gccctctgg gctgcctggt caaggactac      480
ttcccggagc ccgtgacagt gtectggaac tetggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc      540
ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctcctcgt gaccgtgccc      600
tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc      660
aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctccct gccccctg cctgtccct      720

gaatttctgg gcggacctc cgtgttctg ttcccccaa agcccaagga caccctgatg      780
atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag      840
gtccagtta attggtactg ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga      900
gaggaacagt tcaactcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac      960
tggtgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc      1020
gaaaagacca tctccaaggc caaggccag ccccgagc cccaggtgta caccctgccc      1080
cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggttc      1140

taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag      1200
accaccccc ctgtgtgga cagcagcggc tccttcttc tgtactctc gctgaccgtg      1260
gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg      1320
cacaaccact acaccagaa gtcctgttc ctgagcctgg gcaag      1365

```

<210> 114

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y12F D19N

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Pro Thr Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 115

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y12F D19N nucl.

<400>

> 115

```

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt      60
tcttgtgccg tgcctgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca      120
ccaggaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctctct cgggctcaac ctactacgcg      180
tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc      240
caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc      300
taccgctatg atgactacgg ggacttcccg acctactacg gaatgaacc ttggggacag      360
ggcaccactg tgactgtctc gagc                                          384
    
```

<210> 116

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y12F D19N

<400> 116

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Phe Pro Thr Tyr

 100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

 195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300

 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365

 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450

455

<210> 117

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y12F D19N nucl.

<400> 117

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccc tgtccgggtt ctccctgagc tcttacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg gatcgggaat atctcctcct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggacttcccg acctactacg gaatgaacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgaactgtctc gagcgttctt acaaaaggcc cctccgtgtt cctcttgccc 420

ccttctccc ggiccacctc cgagictacc gccgctctgg gctgectggt caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtcttggaaac tctggcgccc tgacctcgg cgtgcacacc 540

ttcctgccc tgetgcagtc ctccggcctg tactcctgt cctccgtcgt gaccgtgccc 600

tctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcctt gccccctg cctgcccct 720

gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctt tcccccaa agccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

gtccagtcca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960

tggctgaacg gcaaagagta caagtcaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020

gaaaagacca tctccaagc caaggccag ccccgagc cccaggtgta caccctgccc 1080

cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caaggcttc 1140

taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaa caactacaag 1200

accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tctttcttc tgtactctcg gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320

cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 118

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y15F D19N

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Phe

 100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125

<210> 119

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y15F D19N nucl.

<400> 119

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccgaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgiccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccagaaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgccg cgatcacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggactacccg accttctacg gaatgaaccc ttggggacag 360
ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 120
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y15F D19N
<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Phe
100 105 110
Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
130 135 140
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220

 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 122

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y16F D19N

<400> 122

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr

100 105 110

Phe Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 123

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH Y16F D19N nucl.

<400> 123

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaatt atctcctct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccgggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgccg cgatcacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccg acctacttcg gaatgaacc ttggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gaggc 384

<210> 124

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain Y16F D19N

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr
 100 105 110

Phe Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400

 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tcctttctcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgatgatca cgaggcctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 126

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH T14N D19N nucl.

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Asn Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 127

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH T14N D19N nucl.

<400> 127

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgcctgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaagg gtctggagtg gatcggaatt atctctctct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccg aactactacg gaatgaacc ttggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 128

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain T14N D19N

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Asn Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggiggcagga aggcaacgic ttctcctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 130

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH T14V D19N

<400> 130

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 131

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH T14V D19N nucl.

<400> 131
 gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc cggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaaatt atctctcct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccgggt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgtcgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatecacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactaccg gtgtactacg gaatgaaccc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagc 384

<210> 132

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain T14V D19N

<400> 132

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

 405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

 450 455

<210> 133

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain T14V D19N nucl.

<400> 133

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc cgggaggatc cctgaggctt 60

tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120

ccaggaaagg gtctggagtg gatcggaaat atctcctcct cgggctcaac ctactacgcg 180

tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240

caaatgaact cgctgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300

taccgctatg atgactacgg ggactaccg gtgtactacg gaatgaacc ttggggacag 360

ggcaccactg tgactgtctc gagcgttct acaaagggcc cctccgtgtt cctctggcc 420

ccttctccc ggiccacctc cgagictacc gccgctctgg gctgectggt caaggactac 480

ttccccgagc ccgtgacagt gtcttgaac tctggcgccc tgacctcgg cgtgcacacc 540

ttccctgccg tgetgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcc 600

tctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaactgg accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggcctcct gccccctg cctgcccct 720

gaatttctgg gcgaccttc cgtgttctg tccccccaa agcccaagga caccctgatg 780

atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

gtccagtta attggtactg ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt taaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggac 960

tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgcccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgctgga cagegacggc tcctttctcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260
 gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 134

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH T14S D19N

<400> 134

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Ser Tyr

100 105 110

Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 135

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 VH T14S D19N nucl.

<400> 135

```

gaagtgcagc tcgtcgaatc cggtagcgga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt      60
tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tctacggga tgtcgtgggt cagacaagca      120
ccaggaagg gtctggagtg gatcggatt atctctctc cgggctcaac ctactacgag      180
tcatgggcca agggccgggt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc      240

caaatgaact cgctcggggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgccg cgatcacatc      300
taccgctatg atgactacgg ggactaccg tctactacg gaatgaacc ttggggacag      360
ggcaccactg tgactgtctc gagc                                          384
    
```

<210> 136

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain T14S D19N

<400> 136

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

           20           25           30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
           50           55           60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65           70           75           80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

           85           90           95
Arg Asp His Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Ser Tyr
           100          105          110
Tyr Gly Met Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
           115          120          125
    
```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 130 135 140

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 195 200 205

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 210 215 220

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 325 330 335

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 137

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 gH1 Heavy Chain T14S D19N nucl.

<400> 137

gaagtgcagc tcgtcgaatc cgggtggcggga ctggtgcagc ccggaggatc cctgaggctt 60
 tcttgtgccg tgtccgggtt ctccctgagc tcctacggga tgtcgtgggt cagacaagca 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gatcgggaatt atctcctcct cgggctcaac ctactacgcg 180
 tcatgggcca agggccggtt caccattagc aaggacagct ccaagaacac tgtgtacctc 240
 caaatgaact cgtgcgggc tgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg cgatcacatc 300
 taccgctatg atgactacgg ggactacccg tcctactacg gaatgaacce ttggggacag 360
 ggcaccactg tgactgtctc gagecgttct acaaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc 420

 ccttgetccc ggtccacctc cgagtctacc gccgtctetgg gctgcctggt caaggactac 480
 ttccccgagc ccgtgacagt gtcttggaac tctggcgccc tgacctccgg cgtgcacacc 540
 ttccctgccg tgtgtcagtc ctccggcctg tactcctgt cctccgtcgt gaccgtgcc 600
 tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc 660
 aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac ggccctcctt gccccctg cctgcccct 720
 gaatttctgg gcggaccttc cgtgttctctg ttccccccaa agcccaagga caccctgatg 780
 atctcccga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccagga agatcccag 840

gtccagtcca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca atgccaagac caagcccaga 900
 gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
 tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag gtgtccaaca agggcctgcc ctccagcatc 1020
 gaaaagacca tctccaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta caccctgccc 1080
 cctagccagg aagagatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt caagggcttc 1140
 taccctccg acattgccgt ggaatgggag tccaacggcc agcccagaaa caactacaag 1200
 accaccccc ctgtgtgga cagcgacggc tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagga aggcaacgtc ttctctgct ccgtgatgca cgaggcctg 1320
 cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc ctgagcctgg gcaag 1365

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IGKV1D-13 JK4 acceptor framework

<400> 138

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 139

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IGKV1D-13 JK4 acceptor framework nucl.

<400> 139

```

gcatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattagc agtgcttag cctggtatca gcagaaacca      120
gggaaagtc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ttaaatagtt accctctcac tttcggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa a                                             321

```

<210> 140

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IGHV3-66 JH6 acceptor framework

<400> 140

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
           20           25           30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
           50           55           60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65           70           75           80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
           85           90           95

Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
           100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 141

<211> 351
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Human IGHV3-66 JH6 acceptor framework nucl.
 <400> 141
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag ccctctggatt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt cgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagcg gtggtagcac atactacgca 180

 gactccgtga agggcagatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag atactactac 300
 tactacgcta tggacgtctg ggggcaaggg accacgtca ccgtctctc a 351

 <210> 142
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Human KLK5 (full length with signal sequence)
 <400> 142
 Met Ala Thr Ala Arg Pro Pro Trp Met Trp Val Leu Cys Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Thr Ala Leu Leu Leu Gly Val Thr Glu His Val Leu Ala Asn Asn Asp

 20 25 30
 Val Ser Cys Asp His Pro Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln
 35 40 45
 Asp Leu Gly Ala Gly Ala Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp Asp Ser Ser
 50 55 60
 Ser Arg Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp
 65 70 75 80
 Gln Ala Ala Leu Leu Leu Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val

 85 90 95
 Leu Val His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys
 100 105 110
 Val Phe Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu

115 120 125
 Ser Gly Gln Gln Met Phe Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly
 130 135 140
 Tyr Ser His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn

 145 150 155 160
 Arg Arg Ile Arg Pro Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser
 165 170 175
 His Cys Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr
 180 185 190
 Thr Lys Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn
 195 200 205
 Ile Ser Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln

 210 215 220
 Ile Asp Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser
 225 230 235 240
 Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln
 245 250 255
 Gly Leu Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro
 260 265 270
 Gly Val Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr

 275 280 285
 Ile Gln Ala Asn Ser
 290
 <210> 143
 <211> 271
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Human KLK5 pro-form
 <400> 143
 Val Thr Glu His Val Leu Ala Asn Asn Asp Val Ser Cys Asp His Pro
 1 5 10 15
 Ser Asn Thr Val Pro Ser Gly Ser Asn Gln Asp Leu Gly Ala Gly Ala

20 25 30
 Gly Glu Asp Ala Arg Ser Asp Asp Ser Ser Ser Arg Ile Ile Asn Gly
 35 40 45
 Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp Gln Ala Ala Leu Leu Leu
 50 55 60
 Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val Leu Val His Pro Gln Trp
 65 70 75 80
 Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys Val Phe Arg Val Arg Leu
 85 90 95
 Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu Ser Gly Gln Gln Met Phe
 100 105 110
 Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly Tyr Ser His Pro Gly His
 115 120 125
 Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn Arg Arg Ile Arg Pro Thr
 130 135 140
 Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser His Cys Pro Ser Ala Gly
 145 150 155 160
 Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Lys Ser Pro Gln Val
 165 170 175
 His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn Ile Ser Val Leu Ser Gln
 180 185 190
 Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln Ile Asp Asp Thr Met Phe
 195 200 205
 Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
 210 215 220
 Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp Gly
 225 230 235 240
 Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val Tyr Thr Asn Leu
 245 250 255
 Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr Ile Gln Ala Asn Ser
 260 265 270

<210> 144

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Active human KLK5

<400> 144

Ile Ile Asn Gly Ser Asp Cys Asp Met His Thr Gln Pro Trp Gln Ala
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Arg Pro Asn Gln Leu Tyr Cys Gly Ala Val Leu Val
 20 25 30

His Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Lys Val Phe
 35 40 45

Arg Val Arg Leu Gly His Tyr Ser Leu Ser Pro Val Tyr Glu Ser Gly
 50 55 60

Gln Gln Met Phe Gln Gly Val Lys Ser Ile Pro His Pro Gly Tyr Ser
 65 70 75 80

His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Leu Asn Arg Arg
 85 90 95

Ile Arg Pro Thr Lys Asp Val Arg Pro Ile Asn Val Ser Ser His Cys
 100 105 110

Pro Ser Ala Gly Thr Lys Cys Leu Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Lys
 115 120 125

Ser Pro Gln Val His Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn Ile Ser
 130 135 140

Val Leu Ser Gln Lys Arg Cys Glu Asp Ala Tyr Pro Arg Gln Ile Asp
 145 150 155 160

Asp Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Lys Ala Gly Arg Asp Ser Cys Gln
 165 170 175

Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln Gly Leu
 180 185 190

Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Arg Pro Asn Arg Pro Gly Val

Trp Leu Arg Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val His Asn Lys Ala Leu
 165 170 175
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Pro Leu
 180 185 190
 Glu Pro Lys Val Tyr Thr Met Gly Pro Pro Arg Glu Glu Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Ser Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Asn Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 210 215 220

 Ile Ser Val Glu Trp Glu Lys Asn Gly Lys Ala Glu Asp Asn Tyr Lys
 225 230 235 240
 Thr Thr Pro Ala Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser
 245 250 255
 Lys Leu Ser Val Pro Thr Ser Glu Trp Gln Arg Gly Asp Val Phe Thr
 260 265 270
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 275 280 285

 Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
 290 295
 <210> 146
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Human KLK7 pro-form
 <400> 146
 Glu Glu Ala Gln Gly Asp Lys Ile Ile Asp Gly Ala Pro Cys Ala Arg
 1 5 10 15
 Gly Ser His Pro Trp Gln Val Ala Leu Leu Ser Gly Asn Gln Leu His
 20 25 30
 Cys Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His
 35 40 45

 Cys Lys Met Asn Glu Tyr Thr Val His Leu Gly Ser Asp Thr Leu Gly
 50 55 60

Glu Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met Asn Glu Tyr Thr
 35 40 45
 Val His Leu Gly Ser Asp Thr Leu Gly Asp Arg Arg Ala Gln Arg Ile
 50 55 60

 Lys Ala Ser Lys Ser Phe Arg His Pro Gly Tyr Ser Thr Gln Thr His
 65 70 75 80
 Val Asn Asp Leu Met Leu Val Lys Leu Asn Ser Gln Ala Arg Leu Ser
 85 90 95
 Ser Met Val Lys Lys Val Arg Leu Pro Ser Arg Cys Glu Pro Pro Gly
 100 105 110
 Thr Thr Cys Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val
 115 120 125

 Thr Phe Pro Ser Asp Leu Met Cys Val Asp Val Lys Leu Ile Ser Pro
 130 135 140
 Gln Asp Cys Thr Lys Val Tyr Lys Asp Leu Leu Glu Asn Ser Met Leu
 145 150 155 160
 Cys Ala Gly Ile Pro Asp Ser Lys Lys Asn Ala Cys Asn Gly Asp Ser
 165 170 175
 Gly Gly Pro Leu Val Cys Arg Gly Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp
 180 185 190

 Gly Thr Phe Pro Cys Gly Gln Pro Asn Asp Pro Gly Val Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Val Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Asn Asp Thr Met Lys Lys His Arg
 210 215 220

 <210> 148
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cyno KLK7 pro-form
 <400> 148
 Gly Gln Glu Ala Gln Gly Asp Lys Ile Ile Asp Gly Ala Pro Cys Thr

1 5 10 15

 Arg Gly Ser His Pro Trp Gln Val Ala Leu Leu Ser Gly Asn Gln Leu
 20 25 30
 His Cys Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala
 35 40 45
 His Cys Lys Met Asn Asp Tyr Ile Val His Leu Gly Ser Asp Thr Leu
 50 55 60
 Gly Asp Arg Lys Ala Gln Arg Ile Lys Ala Ser Arg Ser Phe Arg His
 65 70 75 80

 Pro Gly Tyr Ser Thr Gln Thr His Val Asn Asp Leu Met Leu Val Lys
 85 90 95
 Leu Asn Ser Pro Ala Arg Leu Ser Ser Thr Val Lys Lys Val Arg Leu
 100 105 110
 Pro Ser Arg Cys Glu Pro Pro Gly Thr Thr Cys Thr Val Ser Gly Trp
 115 120 125
 Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val Thr Phe Pro Ser Asp Leu Met Cys
 130 135 140

 Val Asp Val Lys Leu Ile Ser Ser Gln Asp Cys Thr Lys Val Tyr Lys
 145 150 155 160
 Asp Met Leu Gly Asn Ser Met Leu Cys Ala Gly Ile Pro Asn Ser Lys
 165 170 175
 Lys Asn Ala Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Arg Gly
 180 185 190
 Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp Gly Thr Phe Pro Cys Gly Gln Pro
 195 200 205

 Asn Asp Pro Gly Val Tyr Thr Gln Val Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile
 210 215 220
 Asn Asp Thr Ile Lys Lys His Arg
 225 230
 <210> 149
 <211> 224

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Active Cyno KLK7

<400> 149

Ile Ile Asp Gly Ala Pro Cys Thr Arg Gly Ser His Pro Trp Gln Val
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Ser Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly Val Leu Val Asn
 20 25 30
 Glu Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met Asn Asp Tyr Ile
 35 40 45
 Val His Leu Gly Ser Asp Thr Leu Gly Asp Arg Lys Ala Gln Arg Ile
 50 55 60
 Lys Ala Ser Arg Ser Phe Arg His Pro Gly Tyr Ser Thr Gln Thr His
 65 70 75 80
 Val Asn Asp Leu Met Leu Val Lys Leu Asn Ser Pro Ala Arg Leu Ser
 85 90 95
 Ser Thr Val Lys Lys Val Arg Leu Pro Ser Arg Cys Glu Pro Pro Gly
 100 105 110
 Thr Thr Cys Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val
 115 120 125
 Thr Phe Pro Ser Asp Leu Met Cys Val Asp Val Lys Leu Ile Ser Ser
 130 135 140
 Gln Asp Cys Thr Lys Val Tyr Lys Asp Met Leu Gly Asn Ser Met Leu
 145 150 155 160
 Cys Ala Gly Ile Pro Asn Ser Lys Lys Asn Ala Cys Asn Gly Asp Ser
 165 170 175
 Gly Gly Pro Leu Val Cys Arg Gly Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp
 180 185 190
 Gly Thr Phe Pro Cys Gly Gln Pro Asn Asp Pro Gly Val Tyr Thr Gln
 195 200 205
 Val Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Asn Asp Thr Ile Lys Lys His Arg

210 215 220

<210> 150

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Active mouse KLK5

<400> 150

Ile Val Asn Gly Ser Asp Cys Gln Lys Asp Ala Gln Pro Trp Gln Gly
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Leu Gly Pro Asn Lys Leu Tyr Cys Gly Ala Val Leu Ile
 20 25 30
 Ser Pro Gln Trp Leu Leu Thr Ala Ala His Cys Arg Lys Pro Val Phe
 35 40 45

Arg Ile Arg Leu Gly His His Ser Met Ser Pro Val Tyr Glu Ser Gly
 50 55 60
 Gln Gln Met Phe Gln Gly Ile Lys Ser Ile Pro His Pro Gly Tyr Ser
 65 70 75 80
 His Pro Gly His Ser Asn Asp Leu Met Leu Ile Lys Met Asn Arg Lys
 85 90 95
 Ile Arg Asp Ser His Ser Val Lys Pro Val Glu Ile Ala Cys Asp Cys
 100 105 110

Ala Thr Glu Gly Thr Arg Cys Met Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Ser
 115 120 125
 Ser Ser His Asn Asn Phe Pro Lys Val Leu Gln Cys Leu Asn Ile Thr
 130 135 140
 Val Leu Ser Glu Glu Arg Cys Lys Asn Ser Tyr Pro Gly Gln Ile Asp
 145 150 155 160
 Lys Thr Met Phe Cys Ala Gly Asp Glu Glu Gly Arg Asp Ser Cys Gln
 165 170 175

Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Lys Leu Gln Gly Leu
 180 185 190
 Val Ser Trp Gly Asp Phe Pro Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

165 170 175
 Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Cys Asn Gly Ser Leu Gln Gly Leu
 180 185 190

Val Ser Trp Gly Asp Tyr Pro Cys Ala Lys Pro Asn Arg Pro Gly Val
 195 200 205

Tyr Thr Asn Leu Cys Lys Phe Thr Lys Trp Ile Gln Glu Thr Ile Gln
 210 215 220

Ala Asn Ser

225

<210> 152

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human LEKTI D8 Rabbit Fc

<400> 152

Glu Ala Ala Lys Glu Ile Cys Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn
 1 5 10 15

Gly Thr Leu Ile Cys Thr Arg Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp
 20 25 30

Gly Lys Met His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Ala Ser Val Phe Lys
 35 40 45

Leu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Asn Asp Lys Glu Glu Lys Gly Lys Val
 50 55 60

Glu Ala Glu Lys Val Leu Glu Lys Thr Val Ala Pro Ser Thr Cys Ser
 65 70 75 80

Lys Pro Thr Cys Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 85 90 95

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 100 105 110

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Asp Asp Pro Glu Val
 115 120 125

Gln Phe Thr Trp Tyr Ile Asn Asn Glu Gln Val Arg Thr Ala Arg Pro

Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp
 85 90 95
 Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 Arg Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 145 150 155 160
 Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Cys
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 180 185 190
 Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 195 200 205
 Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 154

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit 10273 mIgG Heavy Chain

<400> 154

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
 20 25 30
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45

 Ile Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Ala
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp His
 85 90 95
 Ile Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

 Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
 115 120 125
 Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 130 135 140
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 165 170 175

 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 210 215 220
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 225 230 235 240

 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 245 250 255
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp

atcagttgcc agtccagtica gagtgtttat aataataacg acttagcctg gtatcagcag 120
 aaaccagggc agcctcctaa gctcctgac tacagggcat ccactctggc atctggggtc 180
 ccgtcgcggt tcagcggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggcggtt atgatgatga tgttgatacg 300
 tatacttttc gccgagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 360
 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 420
 ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 480
 caaaatggcg tctgaacag ttggactgat caggacagca aagactgcac ctacagcatg 540
 agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 600
 gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgt 657

<210> 156

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit 10273 mIgG Heavy Chain Nucl.

<400> 156

cagtcggtgg aggagtccgg gggtegcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatggaatga gctgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggaattatt agtagtagtg gtagcacata ctacgcgagc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgacca cgggtgatct gaaaatcgcc 240
 agtccgaaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatcacat ttataggtac 300

gatgactatg gtgattacc tacctactac ggcatggacc cctggggccc aggcacctg 360
 gtcaccgtct cgagtgccaa aacgacacc ccactctgtct atccactggc cctggatct 420
 gctgccc aaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
 ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccia ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720

tctgtcttca tcttcccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
 glagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
 ttcaaatgca gggccaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttcctga agacattact 1140

gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaa 1347

<210> 157

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit 10236 mIgG Light Chain

<400> 157

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
 65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Asn Ser Asn
 85 90 95

Ile Ile Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
 100 105 110

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
 115 120 125

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

130 135 140

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn

145 150 155 160

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Cys Thr Tyr

165 170 175

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His

180 185 190

Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile

195 200 205

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210> 158

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit 10236 mIgG Heavy Chain

<400> 158

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Pro Leu Ser Asn Tyr Ala

20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Asp Ile Tyr Pro Ser Asp Ile Ile Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Gln Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile Thr

65 70 75 80

Gly Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Asn

85 90 95

Asn Asp Tyr Gly Leu Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly
 115 120 125
 Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140
 Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu
 145 150 155 160
 Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr
 165 170 175
 Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu
 180 185 190
 Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp
 195 200 205
 Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr
 210 215 220
 Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 225 230 235 240
 Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp
 245 250 255
 Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp
 260 265 270
 Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 275 280 285
 Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp
 290 295 300
 Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro
 305 310 315 320
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala
 325 330 335
 Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp
 340 345 350
 Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile

355 360 365
 Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn
 370 375 380
 Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys
 385 390 395 400
 Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys
 405 410 415
 Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu

420 425 430
 Ser His Ser Pro Gly Lys

435

<210> 159

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit 10236 mIgG Light Chain Nucl.

<400> 159

gcctatgata tgaccagac tccagcctct gtggaggttag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaagtgcc aggccagtc gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120

ggtcagcctc ccaagctcct gatctatctg gcattccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180

cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt 240

gccgatgctg ccaattacta ctgtcaacag ggttatacta atagtaatat tattaatact 300

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360

ttcccacat ccaagtgaca gttacatct ggaggtgctt cagtcgtgtg cttcttgaac 420

aattctacc ccaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 480

ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagact gcacctacag catgagcagc 540

accctcagc tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600

cacaagacat caattcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t 651

<210> 160

<211> 1386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit 10236 mIgG Heavy Chain Nucl.

<400> 160

cagtcggtgg aggagtccgg gggctgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcacgtct ctgggttccc cctcagtaat tatgcaatga gctgggtccg ccaggtcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggagacatt tatcctagtg atatcataga ctacgcgagc 180
 tgggcgaaag gccgattcac catctcccaa acctcgacca cgggtggagct gaaaatcacg 240
 ggtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagacaacaa tgactatggt 300

ctggacatct ggggcccagg caccctggtc accgtctcga gtgccaaaac gacaccccca 360
 tctgtctatc cactggcccc tggatctgct gcccaacta actccatggt gaccctggga 420
 tgcttggtca agggctatct ccctgagcca gtgacagtga cctggaactc tggatcctg 480
 tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagctg acctctacac tctgagcagc 540
 tcagtgactg tcccctccag caccctggccc agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac 600
 ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct 660
 tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat 720

gtgctacca ttactctgac tctaaggct acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat 780
 gatcccagg tccagttcag ctggtttgta gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg 840
 caacccggg aggagcagtt caacagcact ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg 900
 caccaggact ggctcaatgg caaggagttc aaatgcaggg tcaacagtgc agctttcctt 960
 gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac 1020
 accattccac ctcccaagga gcagatggcc aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata 1080
 acagacttct tcctgaaga cattactgtg gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag 1140

aactacaaga aactcagcc catcatggac acagatggct cttacttctg ctacagcaag 1200
 ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca gaaataactt tcacctgctc tgtgttacat 1260
 gagggcctgc acaaccacca tactgagaag agcctctccc actctctgg taaatgatcc 1320
 cagtgtcctt ggagccctct ggtctacag gactctgaca cctacctca cccctcctg 1380
 tataaa 1386

<210> 161

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 Light chain Fab

<400> 161

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Asn Ser Asn

 85 90 95

Ile Ile Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr

 100 105 110

Pro Val Ala Pro Thr Val Leu Ile Phe Pro Pro Ala Ala Asp Gln Val

 115 120 125

Ala Thr Gly Thr Val Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Tyr Phe Pro

 130 135 140

Asp Val Thr Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr Thr Gly

145 150 155 160

Ile Glu Asn Ser Lys Thr Pro Gln Asn Ser Ala Asp Cys Thr Tyr Asn

 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser His Lys

 180 185 190

Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val Gln Ser

 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Asp Cys

 210

<210> 162

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 Light Chain Fab Nucl.

<400> 162

```

gctatgata tgaccagac tccagcctct gtggagtag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcaagtgcc aggccagtc gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca    120
ggtcagcctc ccaagctcct gatctatctg gcatcctcctc tggcatctgg ggtctcatcg  180
cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatcagcgg cgtggagtgt   240

gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggttatacta atagtaatat tattaatact   300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacgccag ttgcacctac tgcctcatc   360
ttcccaccag ctgctgatca ggtggcaact ggaacagtca ccatcgtgtg tgtggcgaat   420
aaatactttc ccgatgtcac cgtcacctgg gaggtggatg gcaccacca aacaactggc   480
atcgagaaca gtaaacacc gcagaattct gcagattgta cctacaacct cagcagcact   540
ctgacactga ccagcacaca gtacaacagc cacaagagt acacctgcaa ggtgaccag    600
ggcacgacct cagtcgtcca gagcttcaat aggggtgact gt                        642
    
```

<210> 163

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 heavy chain Fab

<400> 163

```

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1           5           10           15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Pro Leu Ser Asn Tyr Ala
           20           25           30
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
           35           40           45

Asp Ile Tyr Pro Ser Asp Ile Ile Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
           50           55           60
Arg Phe Thr Ile Ser Gln Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile Thr
65           70           75           80
Gly Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Asn
           85           90           95
    
```

Asn Asp Tyr Gly Leu Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser Gly Gln Pro Lys Ala Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
 115 120 125

Cys Gly Asp Thr Pro Ser Ser Thr Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140

Gly Tyr Leu Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Thr Leu
 145 150 155 160

Thr Asn Gly Val Arg Thr Phe Pro Ser Val Arg Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Ser Val Thr Ser Ser Ser Gln Pro Val
 180 185 190

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Thr Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
 195 200 205

Val Ala Pro Ser Thr Cys Ser Lys Pro
 210 215

<210> 164

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 heavy chain Fab Nucl.

<400> 164

cagtcggtgg aggagtcgg gggctgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcaccgtct ctgggttccc cctcagtaat tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagacatt taccctagt atcatataga ctaccgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaa acctcgacca cggaggagct gaaaatcacg 240

ggtccgacaa ccgaggacac ggccacctat tctgtgcca gagacaaca tgactatggt 300

ctggacatct ggggcccagg caccctggtc accgtctcga gtgggcaacc taaggetcca 360

tcagtcttc cactggcccc ctgctgcggg gacacacca gctccacggt gaccctgggc 420

tgcttggtca aaggctacct cccggagcca gtgaccgtga cctggaactc gggcacctc 480

accaatgggg tacgcacctt cccgtccgtc cggcagtcct caggcctcta ctgctgagc 540

agcgtggtga gcgtgacctc aagcagccag cccgtcacct gcaacgtggc ccaccagcc 600
 accaacacca aagtggaaca gaccgttgcg ccctcgacat gcagcaagcc c 651

<210> 165
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> 10273 Light chain Fab
 <400> 165

Ala Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Met Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn

20 25 30
 Asn Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Asp Asp

85 90 95
 Asp Val Asp Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 Arg Thr Pro Val Ala Pro Thr Val Leu Ile Phe Pro Pro Ala Ala Asp
 115 120 125
 Gln Val Ala Thr Gly Thr Val Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Asp Val Thr Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr

145 150 155 160
 Thr Gly Ile Glu Asn Ser Lys Thr Pro Gln Asn Ser Ala Asp Cys Thr
 165 170 175
 Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser
 180 185 190

His Lys Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val
 195 200 205

Gln Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
 210 215

<210> 166

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 Light Chain Fab Nucl.

<400> 166

gcagtcgtgc tgactcagac accatcaccc atgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcagttgcc agtccagtca gagtgtttat aataataacg acttagcctg gtatcagcag 120
 aaaccagggc agcctcctaa gctcctgac tacaggcat ccactctggc atctggggtc 180
 ccgtcgggt tcagcggcag tggatctggg acacagttea ctctcacat cagcggcgtg 240
 cagtgtagc atgtgccac ttactactgt ctaggcggtt atgatgatga tgttgatagc 300
 tatactttcg gcggaggac cgaggtgggt gtcaaactga cgccagttgc acctactgtc 360

ctcatcttc caccagctgc tgatcagggt gcaactggaa cagtcacat cgtgtgtgtg 420
 gcgaataaat actttccga tgtcacctgc acctgggagg tggatggcac cacccaaca 480
 actggcatcg agaacagtaa aacaccgag aattctgcag attgtaccta caacctcagc 540
 agcactctga cactgaccag cacacagtac aacagccaca aagagtacac ctgcaagggtg 600
 acccagggca cgacctcagt cgtccagagc ttcaataggg gtgactgt 648

<210> 167

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10273 heavy chain Fab

<400> 167

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly
 20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

tgcacagtct ctggattctc cctcagtagc tatggaatga gctgggtccg ccaggtcca 120

gggaaggggc tggaatgat cggaattatt agtagtagtg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgacca cggatgatct gaaaatcgcc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatcacat ttataggtac 300

gatgactatg gtgattacce tacctactac ggcatggacc cctggggccc aggcaccctg 360

gtcacctctc cgagtgggca acctaagget ccatcagtct tcccactggc ccctgctgc 420

ggggacacac ccagctccac ggtgaccctg ggctgcctgg tcaaaggcta cctcccggag 480

ccagtgaccg tgacctggaa ctggggcacc ctaccaatg gggtacgcac ctcccgctcc 540

gtccggcagt cctcaggcct ctactcgctg agcagcgtgg tgagcgtgac ctcaagcagc 600

cagcccgtca cctgcaactg ggcccacca gccaccaaca ccaaagtgga caagaccgtt 660

gcgccctcga catgcagcaa gccc 684

<210> 169

<211> 316

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human LEKTI D5 Fab H chain

<400> 169

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Trp Ala Ser Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Ser Arg Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn

85 90 95

Gln Ala Lys Asn Gly Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile

100 105 110

Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln
 115 120 125
 Ala Tyr Phe Gln Ala Glu Asn Glu Glu Lys Lys Lys Ala Glu Ala Arg
 130 135 140
 Ala Arg Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Lys Asn Thr Val
 145 150 155 160
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 165 170 175
 Cys Ala Arg Thr Val Pro Gly Tyr Ser Thr Ala Pro Tyr Phe Asp Leu
 180 185 190
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 195 200 205
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 210 215 220
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 245 250 255
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 260 265 270
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 275 280 285
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 290 295 300
 Ser Cys His His His His His His His His His His
 305 310 315
 <210> 170
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Human LEKTI D5 Fab L chain
 <400> 170

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Pro Ser Val Trp Ser Asn
 20 25 30

Phe Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Gly Tyr Ser Ser Ile
 85 90 95

Ser Asp Thr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 171

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit/human chimeric light chain (hCK S171C) 10236

<400> 171

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Asn Ser Asn

 85 90 95

Ile Ile Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr

 100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

 115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

 130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Cys Thr Tyr

 165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

 180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

 195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

 210 215

<210> 172

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rabbit/human chimeric heavy chain 10236

<400> 172

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Pro Leu Ser Asn Tyr Ala

 20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

 35 40 45

Asp Ile Tyr Pro Ser Asp Ile Ile Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

 50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Gln Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile Thr

65 70 75 80

Gly Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Asn

 85 90 95

Asn Asp Tyr Gly Leu Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val

 100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys

 115 120 125

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

 130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

 180 185 190

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

 195 200 205

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255

 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285
 Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
 340 345 350
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 370 375 380

 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 385 390 395 400
 Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 405 410 415
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440
 <210> 173
 <211> 308

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LEKTI-D5-Fc TEV

<400> 173

Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala Lys Asn Gly
 1 5 10 15
 Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly Pro Asp Gly
 20 25 30
 Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln Ala Tyr Phe Gln Ala
 35 40 45
 Glu Asn Glu Glu Lys Lys Lys Ala Glu Ala Arg Ala Arg Asn Leu Glu

 50 55 60
 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 65 70 75 80
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 85 90 95
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 100 105 110
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

 115 120 125
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 130 135 140
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 145 150 155 160
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 165 170 175
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

 180 185 190
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 195 200 205
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

100 105 110
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

115 120 125
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

130 135 140
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

145 150 155 160
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

165 170 175
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

180 185 190
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

195 200 205
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

210 215 220
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

225 230 235 240
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

245 250 255
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

260 265 270
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

275 280 285
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

290 295 300
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

305 310 315

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 CDR-L1

<400> 175

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 CDR-L2

<400> 176

Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 177

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 CDR-L3

<400> 177

Gln Gln Gly Tyr Thr Asn Ser Asn Ile Ile Asn Thr

1 5 10

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 CDR-H1

<400> 178

Gly Phe Pro Leu Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 CDR-H2

<400> 179

Asp Ile Tyr Pro Ser Asp Ile Ile Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 CDR-H3

<400> 180

Asp Asn Asn Asp Tyr Gly Leu Asp Ile

1 5

<210> 181

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 Rabbit VL

<400> 181

Ala Tyr Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Val Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Cys
 65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Asn Ser Asn
 85 90 95

Ile Ile Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

<210> 182

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 Rabbit VL nucl.

<400> 182

```
gcctatgata tgaccagac tccagcctct gtggagtag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcaagtgcc aggccagtca gagcattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca    120
ggtcagcctc ccaagctcct gatctatctg gcatcactc tggcatctgg ggtctcatcg    180
cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttactctca ccatcagcgg cgtggagtgt    240
```

```
gccgatgctg ccaattacta ctgtcaacag ggtataacta atagtaatat tattaatact    300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacg                                336
```

<210> 183

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 Rabbit VH

<400> 183

```
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1           5           10          15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Pro Leu Ser Asn Tyr Ala
           20           25           30
```

```
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
           35           40           45
```

```
Asp Ile Tyr Pro Ser Asp Ile Ile Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
           50           55           60
```

```
Arg Phe Thr Ile Ser Gln Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile Thr
65           70           75           80
```

```
Gly Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Asn
           85           90           95
```

```
Asn Asp Tyr Gly Leu Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val
           100          105          110
```

Ser Ser

<210> 184

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 10236 Rabbit VH nucl.

<400> 184

```

cagtcggtgg aggagtcctgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc      60
tgcaccgtct ctgggttccc cctcagtaat tatgcaatga gctgggtccg ccaggtcca      120
gggaaggggc tggaatggat cggagacatt tctcctagtg atatcataga ctaccgagc      180
tgggcgaaag gccgattcac catctcccaa acctcgacca cggaggagct gaaaatcac      240

ggtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagacaacaa tgactatggt      300
ctggacatct ggggccagg caccctggtc accgtctcga gt                          342
    
```

<210> 185

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mouse KLK7 pro-form

<400> 185

```

Gln Gly Glu Arg Ile Ile Asp Gly Tyr Lys Cys Lys Glu Gly Ser His
1           5           10           15
Pro Trp Gln Val Ala Leu Leu Lys Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly
           20           25           30

Val Leu Val Asp Lys Tyr Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met
           35           40           45
Gly Gln Tyr Gln Val Gln Leu Gly Ser Asp Lys Ile Gly Asp Gln Ser
           50           55           60
Ala Gln Lys Ile Lys Ala Thr Lys Ser Phe Arg His Pro Gly Tyr Ser
65           70           75           80
Thr Lys Thr His Val Asn Asp Ile Met Leu Val Arg Leu Asp Glu Pro
           85           90           95

Val Lys Met Ser Ser Lys Val Glu Ala Val Gln Leu Pro Glu His Cys
           100          105          110
    
```

Glu Pro Pro Gly Thr Ser Cys Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr
 115 120 125
 Ser Pro Asp Val Thr Phe Pro Ser Asp Leu Met Cys Ser Asp Val Lys
 130 135 140
 Leu Ile Ser Ser Arg Glu Cys Lys Lys Val Tyr Lys Asp Leu Leu Gly
 145 150 155 160

 Lys Thr Met Leu Cys Ala Gly Ile Pro Asp Ser Lys Thr Asn Thr Cys
 165 170 175
 Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Asp Thr Leu Gln Gly
 180 185 190
 Leu Val Ser Trp Gly Thr Tyr Pro Cys Gly Gln Pro Asn Asp Pro Gly
 195 200 205
 Val Tyr Thr Gln Val Cys Lys Tyr Lys Arg Trp Val Met Glu Thr Met
 210 215 220

 Lys Thr His Arg
 225
 <210> 186
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Active Mouse KLK7
 <400> 186
 Ile Ile Asp Gly Tyr Lys Cys Lys Glu Gly Ser His Pro Trp Gln Val
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Lys Gly Asn Gln Leu His Cys Gly Gly Val Leu Val Asp
 20 25 30
 Lys Tyr Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Lys Met Gly Gln Tyr Gln
 35 40 45

 Val Gln Leu Gly Ser Asp Lys Ile Gly Asp Gln Ser Ala Gln Lys Ile
 50 55 60
 Lys Ala Thr Lys Ser Phe Arg His Pro Gly Tyr Ser Thr Lys Thr His
 65 70 75 80

Val Asn Asp Ile Met Leu Val Arg Leu Asp Glu Pro Val Lys Met Ser
 85 90 95

Ser Lys Val Glu Ala Val Gln Leu Pro Glu His Cys Glu Pro Pro Gly
 100 105 110

Thr Ser Cys Thr Val Ser Gly Trp Gly Thr Thr Thr Ser Pro Asp Val
 115 120 125

Thr Phe Pro Ser Asp Leu Met Cys Ser Asp Val Lys Leu Ile Ser Ser
 130 135 140

Arg Glu Cys Lys Lys Val Tyr Lys Asp Leu Leu Gly Lys Thr Met Leu
 145 150 155 160

Cys Ala Gly Ile Pro Asp Ser Lys Thr Asn Thr Cys Asn Gly Asp Ser
 165 170 175

Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Asp Thr Leu Gln Gly Leu Val Ser Trp
 180 185 190

Gly Thr Tyr Pro Cys Gly Gln Pro Asn Asp Pro Gly Val Tyr Thr Gln
 195 200 205

Val Cys Lys Tyr Lys Arg Trp Val Met Glu Thr Met Lys Thr His Arg
 210 215 220